Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. J. Mallach

Experimentelle Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nach intravenöser Applikation von 100 mg Dikalium-Chlorazepat

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Karl Speidel
aus Belsen

1983

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. J. Mallach

Experimentelle Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nach intravenöser Applikation von 100 mg Dikalium-Chlorazepat

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Karl Speidel
aus Belsen

1983

Dekan:	Professor Dr. rer. nat. Dr. med. H. Ritter
1. Berichterstatter:	Professor Dr. med. M. Staak
2. Berichterstatter:	Professor Dr. med. H. J. Mallach

UNIV. LEIDEN BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Meinem Doktorvater, Herrn Prof.Dr.med. M. Staak,
danke ich an dieser Stelle für die Überlassung
des Themas und für seine jederzeit freundliche
und bereitwillige Beratung bei der Ausarbeitung.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1. E I N L E I T U N G 1

1.1 Problemstellung 2
1.2 Metabolismus und Pharmakokinetik von Dikalium-Chlorazepat 3
1.3 Klinische Eigenschaften von Dikalium-Chlorazepat 4

2. M E T H O D I K 5

2.1 Probandenkollektiv 5

2.2 Testverfahren 8

2.2.1 Psychomotorische Testmethoden 8

2.2.1.1 Wiener Reaktionsgerät 8
2.2.1.2 Leistungsprüfgerät 9
2.2.1.3 Wiener Determinationsgerät 9

2.2.2 Psychologische Testmethoden 11

2.2.2.1 Polaritätsprofil 11
2.2.2.2 Befindlichkeits-Skala 12

2.2.3 Begleitende Beobachtungen 12

2.2.4 Psychovegetative Messungen 12

2.2.4.1 Herzfrequenzmessung 13
2.2.4.2 Atemfrequenzmessung 13
2.2.4.3 Blutdruckmessung 14
2.2.4.4 Hautwiderstandsmessung 14

2.3 Versuchsplanung und Durchführung 15

2.3.1 Versuchsplanung und Standardisierung 15

2.3.2 Versuchsaufbau 16

2.3.3 Zeitlicher Ablauf der Hauptversuche 16

2.3.3.1 Ablauf der Leistungsmessungen 18
2.3.3.2 Ablauf der psychovegetativen Messungen 18
2.3.3.3 Zeitpunkte für psychologische Befragung 19

2.3.4 Chemisch-analytische Bestimmungen von Dikalium-Chlorazepat und seiner Metaboliten Nordiazepam und Oxazepam im Serum und Harn 19

2.3.4.1 Serum 19

2.3.4.1.1 Freies Nordiazepam 19
2.3.4.1.2 Dikalium-Chlorazepat 20

2.3.4.2 Harn 20
2.3.4.2.1 Freies Nordiazepam 21
2.3.4.2.2 Dikalium-Chlorazepat 21
2.3.4.2.3 Nordiazepam, Oxazepam 21
2.4 Statistische Auswertung 22

3. E R G E B N I S S E 25
3.1 Serumbestimmungen 25
3.1.1 Konzentrationen von Dikalium-Chlorazepat 25
3.1.2 Konzentrationen von Nordiazepam 25
3.2 Harnbestimmung 27
3.2.1 Nordiazepam 27
3.2.2 Dikalium-Chlorazepat 27
3.2.3 Oxazepam 29
3.3 Vergleich von Zufuhr und Ausscheidung 29
3.4 Leistungsmessungen 31
3.4.1 Wiener Reaktionsgerät 31
3.4.2 Leistungsprüfgerät 33
3.4.3 Wiener Determinationsgerät 35
3.4.3.1 Programm R_2 35
3.4.3.2 Programm D_3 37
3.5 Psychovegetative Messungen 40
3.5.1 Herzfrequenz 40
3.5.2 Atemfrequenz 42
3.5.3 Blutdruck 42
3.5.4 Hautwiderstandsmessung 46
3.6 Messung der subjektiven Befindlichkeit 49
3.6.1 Polaritätsprofil 49
3.6.2 Befindlichkeits-Skala 52
3.7 Begleitende Beobachtungen 54

4. D I S K U S S I O N 58

5. Z U S A M M E N F A S S U N G 79

6. T A B E L L A R I S C H E R A N H A N G 81
mit Symbolerklärungen - Abkürzungen

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S 103

1. EINLEITUNG

Seitdem der erste Tranquilizer der Benzodiazepingruppe, Chlordiazepoxyd (Librium^{R}), 1960 auf den Markt kam, wurden inzwischen viele 1,4-Benzodiazepinderivate synthetisiert; einige von ihnen zählen heute zu den wichtigsten Psychopharmaka.

In der Bundesrepublik sind, wie BECKMANN (1976) feststellt, die Benzodiazepine - und allen voran das Valium^{R} - sowohl bei Praktikern als auch bei Internisten unbestrittene Verordnungsfavoriten. Auch HAASE (1977) berichtet von einer ständigen Zunahme bei der Verschreibung von Benzodiazepinen, so daß sie gegenwärtig zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten zählen. Allerdings zeigt sich nach HAASE (1977) parallel zur Zunahme des Konsums von Benzodiazepinen eine Abnahme des Verbrauches von Analgetika und Hypnotika. Die Einsparung von Analgetika und Hypnotika ist wegen der geringeren Nebenwirkungsrate (LINKE, 1977) und der großen therapeutischen Breite der Benzodiazepine (WELLHÖNER, 1976) zu begrüßen. Erfolgreiche Suizidversuche sind im Gegensatz zu den Hypnotika mit Benzodiazepinen allein extrem selten.

Die Benzodiazepine bewirken eine Dämpfung des limbischen Systems, das als neurales Substrat der Affektgestaltung gilt und als Schaltstelle zwischen vegetativ-hormonalen und affektiv-kortikalen Funktionskreisen dient. Diese Tranquilizer wirken nicht nur psychisch entspannend und angstlösend, sondern darüber hinaus mehr oder weniger sedativ, schlafbahnend, körperlich entspannend, muskelrelaxierend und antikonvulsiv. Schließlich entfalten sie als indirekte Effekte vegetativ dämpfende, stimmungsaufhellende und antidepressive Wirkungen (FREYBERGER, 1974). Aufgrund ihres Wirkspektrums haben die Benzodiazepine in fast allen Fachgebieten der Medizin Eingang gefunden. So stellen sie z.B. in der Inneren Medizin, aber auch in der allgemeinmedizinischen Praxis eine echte Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung psychischer Störungen und

psychovegetativer Syndrome dar (HAASE, 1977).
Auch in der Anästhesiologie haben die Benzodiazepine laut HENSCHEL (1977) und POKORNY (1975) in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Besonders erwünscht sind ihre anxiolytischen und schlafinduzierenden Wirkkomponenten für die Prämedikation am Abend vor der Operation (POKORNY, 1975; COHEN et al., 1978).
Bei Kardioversion und nach kardiochirurgischen Eingriffen schätzt man auch die vor allem nach intravenöser Applikation von Benzodiazepinen häufig verursachte Amnesie (SHADER et al., 1977; RINGLER, 1977).
Aufgrund ihrer sedierenden Wirkung werden die Benzodiazepine außerdem bei agitierten Depressionen und bei gespannten, psychomotorisch erregten Schizophrenen als Zusatzmedikation zur neuroleptischen Basistherapie verwendet (HEINRICH, 1976).

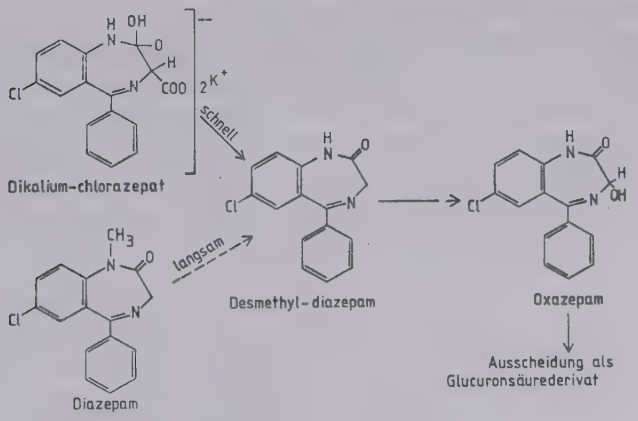
1.1 Problemstellung

Leider gibt es auch bei den gängigen Benzodiazepinen nur ganz selten parenteral applizierbare Substanzen. Dies bedeutet eine Einschränkung der therapeutischen Möglichkeiten. Schon SHADER et al., (1977) empfand das häufige Fehlen von parenteral applizierbaren Substanzen bei den Benzodiazepinen als großen Mangel.
Auch von Dikalium-Chlorazepat (DPC) ist auf dem deutschen Markt keine parenteral applizierbare Darreichungsform erhältlich.
In Frankreich gibt es eine injizierbare Applikationsform von Dikalium-Chlorazepat (Tranxen^{R}).
Besonders bei der Prämedikation von chirurgischen Eingriffen, bei Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen und vor Kardioversion sowie bei der Behandlung von Psychosen und deliranten Zuständen ist die intravenöse Darreichungsform jedoch der oralen überlegen.
Obwohl in Frankreich schon jahrelang Dikalium-Chlorazepat injiziert wird, wurde bisher beim Menschen keine derartige Untersuchung durchgeführt.
In der vorliegenden Studie wurde nach intravenöser Applikation

von Dikalium-Chlorazepat der Konzentrationsverlauf von DPC und seines Hauptmetaboliten, Desmethyldiazepam, im Serum erforscht. Außerdem wurde auch die Ausscheidung überprüft. Anhand einer Fragebogenuntersuchung, einer Serie psychomotorischer Tests und verschiedener psychovegetativer Parameter wurden zusätzlich die subjektive Befindlichkeit, das Reaktionsverhalten und die affektive Erregung untersucht.

1.2 Metabolismus und Pharmakokinetik von Dikalium-Chlorazepat

Nach oraler Applikation wird Dikalium-Chlorazepat im sauren Milieu des Magens praktisch vollständig zu Desmethyldiazepam (Nordiazepam) dekarboxyliert und als solches resorbiert (ABRUZZO et al., 1977; RAVEUX et al., 1969 b). Nordiazepam wird seinerseits innerhalb einer Plasma-Halbwertszeit von ca. 24 Stunden (SKUPIN et al., 1975 b) in den ausscheidungsfähigen Metaboliten Oxazepam umgewandelt, der nach Glucuronidierung renal ausgeschieden wird. Nach oraler Zufuhr kann man deshalb praktisch kein unverändertes Dikalium-Chlorazepat im Blut oder Harn nachweisen (RAVEUX et al., 1969 a).



1.3 Klinische Eigenschaften von Dikalium-Chlorazepat

Nordiazepam soll nach CURRY (1974) unter den bisher untersuchten Benzodiazepinen die höchste anxiolytische Wirkung haben. Nach DUREMAN et al., (1975) ist der rasche und vollständige Abbau zu Nordiazepam für die gute anxiolytische Wirkung des Dikalium-Chlorazepats verantwortlich. Diazepam (Valium^{R}) wird im Vergleich dazu wesentlich langsamer zu Nordiazepam umgewandelt (KANTO, 1974), seine anxiolytische Wirkung setzt entsprechend langsamer ein (ITIL et al., 1973), sie ist aber insgesamt gleich hoch (COOPER et al., 1973). ROBIN et al., (1974) fanden bei äquimolarer Gabe von Diazepam und Dikalium-Chlorazepat für DPC eine höhere anxiolytische Wirksamkeit, die sie mit einer höheren Nordiazepam-Plasmakonzentration erklärten.

Dikalium-Chlorazepat hat gegenüber dem häufiger verordneten Diazepam eine geringere Nebenwirkungsrate (WIERSUM, 1972; KASISCH, 1973). Vor allem verursacht es weniger Müdigkeit (COOPER et al., 1973; ITIL et al., 1973). Regelmäßige orale Einnahme von 20 mg Dikalium-Chlorazepat am Abend bewirkt nach SKUPIN et al., (1975 b) sowie nach BRACHARZ (1975) eine zuverlässige Schlafinduktion und am folgenden Tag eine anhaltende anxiolytische Wirkung ohne Sedierung.

Zum Wirkungsprofil von Dikalium-Chlorazepat gehört nach FREYBERGER et al., (1974) zusätzlich eine geringe muskelrelaxierende, krampflösende und stimmungsaufhellende Wirkung.

Die therapeutische Breite von DPC ist groß. Im allgemeinen genügt eine Tagesdosis um 20 mg. Nach Angaben der Herstellerfirma wird die DL 50 beim Menschen etwa 300 mg/kg geschätzt.

2. METHODIK

2.1 Probandenkollektiv

Die vorliegende Untersuchung wurde an sechs männlichen Versuchspersonen (Vpn) durchgeführt. Die Gruppe setzte sich aus fünf Studenten verschiedener Fachrichtungen und einem Akademiker zusammen. Fünf der Vpn kamen aus dem engeren Bekanntenkreis des Versuchsleiters; eine kannte er nur flüchtig (Vp V).

Tabelle 1: Personendaten des Probandenkollektivs

Vp	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	relatives Gewicht kg/cm
I	22	183	78	0,426
II	28	176	71	0,403
III	28	172	69	0,401
IV	29	172	75	0,436
V	39	171	71	0,415
VI	29	180	76,5	0,425
$\bar{x}$	29,2	175,6	73,4	0,418

Die Versuchspersonen waren durchschnittlich ($\bar{x}$) 29,2 Jahre alt, wiesen im Mittel eine Körpergröße von 175,6 cm, ein absolutes Körpergewicht von 73,4 kg und ein relatives Körpergewicht von 0,418 kg/cm auf.
Eine anamnestische Befragung vor Versuchsbeginn ergab keine Anhaltspunkte für somatische oder psychische Krankheiten. Lediglich zwei Vpn gaben als operative Eingriffe eine Tonsillektomie mit Adenotomie sowie eine Appendektomie an. Bei einer Vp war eine vagotone Reaktionstendenz und eine leichte orthostatische Hypotension bekannt. Bei Vp V konnte erst während des Versuchsablaufs eine stärkere vegetative Labilität mit zeitweise erheblichen orthostatischen Dysregulationen in Erfahrung gebracht werden. Dies wurde nach Rückfrage dann

auch von seinem Haus- bzw. Betriebsarzt bestätigt. Von den restlichen, dem Versuchsleiter schon mehrere Jahre gut bekannten Vpn, kann keine als ausgesprochen vegetativ labil bezeichnet werden.
Bei Erfragung der Konsumgewohnheit von Genußmitteln konnte kein übermäßiger Konsum festgestellt werden. Keine der Vpn war medikamenten- oder suchtstoffabhängig.
Die Probanden wurden vor Versuchsbeginn über dessen Ablauf und eventuelle Medikamentenwirkungen aufgeklärt. Alle Personen stellten sich freiwillig zur Verfügung. Sie erhielten nach Ablauf des Versuchs ein angemessenes Entgelt, das als Entschädigung für die zwangsläufig auftretenden Unanehmlichkeiten und für den erforderlichen Zeitaufwand gedacht war. Die Motivation der Probanden, am Versuch teilzunehmen, war jedoch in erster Linie in der persönlichen Beziehung zu dem Versuchsleiter sowie in rein wissenschaftlichem Interesse begründet.

Antwort der Vp-Nr.	1 2 3 4 5 6	1 2 3 4 5 6	1 2 3 4 5 6	1 2 3 4 5 6
lautet: auf die Frage nach	häufig	selten	bestehen	bestehen nicht
Infektionen zur Zeit				x x x x x x
sonst		x x x x x x		
Organerkrankungen				x x x x x x
Operationsfolgen				x x x x x x
Allergien				x x x x x x
Sonstiges			x x x	x x x

Operationen: Vp 4 Adenotomie u. Tonsillektomie; Vp 5 Appendektomie
Sonstiges: Vp 2 leichte Psoriasis; Vp 4 vagotone Reaktionstendenz und leichte orthostat. Hypotension; Vp 5 orthostat. Hypotension

Antwort der Vp-Nr.	1 2 3 4 5 6	1 2 3 4 5 6	1 2 3 4 5 6	1 2 3 4 5 6
lautet: auf die Frage nach Konsum von	regelmäßig	unregelmäßig	selten	nie
Tabak	x			x x x x x
Kaffee oder Tee	x x x x x	x		
Alkohol	x x	x x x	x	
Medikamente		x	x	x x x x
Drogen				x x x x x x

Medikamente: Vp 4 Ferrecit (Blutspender)
Vp 5 Aspirin

Tabelle 2: Antwortraster nach Erkrankungen und Konsumgewohnheiten der Versuchspersonen

2.2 Testverfahren

2.2.1 Psychomotorische Testmethoden

Für die Messung psychophysischer Leistungsfähigkeit dienten Versuchsgeräte, die sich bereits seit Jahren bei ähnlichen Untersuchungen zur Objektivierung komplexer Leistungsfunktionen bewährt haben. Weitere Anwendungsgebiete sind seit langem die Pharmakoforschung, arbeitspsychologische Forschung, klinische Psychologie und die Verkehrspsychologie.

2.2.1.1 Wiener Reaktionsgerät (R-Gerät nach Dr. Schuhfried & Co.)

Dieses vollelektronisch arbeitende Gerät ermöglicht die Messung von Reaktionszeiten auf optische und akustische Reize in Abhängigkeit von Konzentrationsvermögen, Aufmerksamkeit und Vigilanz der zu prüfenden Person. Die jeweils benötigte Reaktionszeit (RZ) wird mit Leuchtziffern auf 0,01 Sekunden genau auf der Geräterückseite, nur für den Prüfer sichtbar angezeigt. Die Vp sitzt in bequemer Haltung vor der Reiztafel, die eine weiße Lichtquelle, einen Tongenerator mit Lautsprecher und eine Reizbeantwortungstaste trägt.
Die Finger dürfen nicht auf der Antworttaste ruhen. Auf ein Signal hin sollte die Taste so schnell wie möglich gedrückt werden, wobei die Darbietung eines Reizes durch die Reaktion beendet wird. Bei dem hier gewählten Programm U_2 und der Geschwindigkeit D_1 erscheinen 28 Signale in unregelmäßigen Abständen hintereinander innerhalb einer Prüfdauer von 160 Sekunden. Als Signale wurden in der optischen Testreihe weiße Lichtsignale und in der akustischen Testreihe Töne mit einer Frequenz von etwa 1250 Hz und einer Schalleistung von etwa 0,1 W angeboten.
Die benötigten Reaktionszeiten der Probanden wurden registriert und aus 28 Meßwerten pro Testreihe der Mittelwert ($\bar{x}$) ermittelt.

2.2.1.2 Leistungsprüfgerät
(LPG, nach Dr. Schuhfried & Co.)

Der Test an diesem Rechengerät soll Hinweise geben auf die Konzentrationsfähigkeit und das intellektuelle Dauer- und Höchstleistungsvermögen eines Probanden in der jeweiligen Versuchssituation. Bei dem hier gewählten Programm T_2 werden den Vpn mittels 2 übereinanderliegenden Ziffernanzeigeröhren 2 zufällige Ziffern von Null bis Neun angeboten. Ist die obere Ziffer größer als die untere, so ist die Differenz, andernfalls die Summe zu bilden. Der Proband muß das Ergebnis in eine zehnteilige Tastenreihe eingeben. Bei zweistelligen Resultaten wird nur die Einerziffer eingetippt. Mit dem Loslassen der Ergebnistaste wird die untere Ziffer sofort in die obere Leuchtröhre übernommen und in die untere Leuchtröhre eine neue Ziffer zwischen Null und Neun vom Gerät zufällig generiert.
Innerhalb der Testzeit (2 x 3 min) konnte der Proband die Anzahl der Rechenvorgänge je nach Motivation und Leistungsvermögen bestimmen. Die Gesamtzahl (GZ) der Rechenvorgänge sowie die Zahl der richtigen Lösungen (RR) wurden von einem elektronischen Zählwerk registriert.

2.2.1.3 Wiener Determinationsgerät
(D-Gerät nach Dr. Schuhfried & Co.)

Dieses Gerät soll zur Beurteilung folgender Parameter dienen: Reaktionssicherheit und Schnelligkeit bei Reizsituationen mit Streßbelastung, Belastbarkeit der individuellen Leistungsfähigkeit, Aufmerksamkeit und Risikoverhalten.
Auf der Probandenseite werden 10 Leuchtfelder mit 5 verschiedenen Farben (2 verschiedene Felder pro Farbe) als optische Reize und 2 Töne mit großem Frequenzunterschied als akustische Signale angeboten. Die Aufgabe des Probanden ist es, die dargebotenen Signale mit Hilfe der entsprechenden Reaktionstasten so schnell wie möglich zu beantworten. Die Antwortta-

sten werden von der Versuchsperson nur mit den Fingern der rechten Hand bedient, während die linke zu Ableitungszwecken auf dem Arbeitstisch ruht. Am D-Gerät wurde mit folgenden Programmen gearbeitet:

Programm R_2:

Der Proband soll versuchen, eine möglichst hohe Anzahl von Signalen in 150 Sekunden zu beantworten. Nur eine richtig eingetippte Antwort beendet das dargebotene Signal und löst gleichzeitig das nächste aus. Ein Zählwerk auf der Geräterückseite zeigt die Anzahl der richtigen und der falschen Reizbeantwortungen an.
Die Ergebnisse dieses Programms werden, abgesehen von der persönlichen Fertigkeit der jeweiligen Vp, deutlich von der individuellen Motivation beeinflußt.

Programm D_3:

Bei diesem Programm werden während einer Prüfdauer von 116 Sekunden 180 Signale dargeboten. Die Darbietungsdauer eines Reizes beträgt 0,644 Sekunden. Die Aufgabe der Vpn bestand darin, die einzelnen Signale rechtzeitig, d.h. während ihrer Darbietung zu beantworten.

Entsprechend wurde von den Zählern gezählt:

- die insgesamt dargebotenen Reize,
- Zahl der richtigen und zeitgerechten Reaktionen,
- Zahl der richtigen, aber um ein Signal verspäteten Reaktionen,
- Anzahl der falschen Reaktionen.

Die relativ hohe Geschwindigkeit wurde deshalb gewählt, weil sich bei den Übungsmessungen gezeigt hat, daß bei langsameren Geschwindigkeiten zu häufig fast alle Signale beantwortet wurden (ceiling effect), was die Auswertung der Leistungsdifferenzen erheblich erschweren würde.

2.2.2 Psychologische Testmethoden

Zur Exploration der jeweiligen Stimmungslage wurden den Probanden jeweils vor Beginn der Leistungsmessung an den Prüfgeräten zwei genormte Fragebogen zur Beantwortung vorgelegt. Durch einen Vergleich der Fragebogen während der einzelnen Versuchsdurchgänge ist es möglich, die durch das Medikament induzierten emotionalen Veränderungen zu erfassen.

Folgende Fragebogen wurden verwandt:

1. Polaritätsprofil nach HEIMANN et al. (1969),
2. Befindlichkeits-Skala nach ZERSSEN et al. (1970).

2.2.2.1 Polaritätsprofil

Angaben über eine Änderung des subjektiven Befindens sind erfahrungsgemäß nur schwer in Maßeinheiten auszudrücken, Empfindungsqualitäten nicht einfach zu objektivieren. Brauchbare Ergebnisse wurden diesbezüglich bei Anwendung von Polaritätsprofilen erzielt (BAUMANN et al., 1972), die von OSGOOD et al. (1957) erarbeitet wurden. Es handelt sich dabei um eine modifizierte, in ähnlichen Untersuchungen bereits angewandte Liste von 28 gegensätzlichen Eigenschaftspaaren. Zwischen jedem Gegensatzpaar liegt eine siebenstufige Rating-Skala, entsprechend der momentanen Stimmungslage ist zu markieren. Durch eine Faktorenanalyse faßte HEIMANN et al. (1969) sowie AGIUS et al. (1970) mehrere Eigenschaftspaare zusammen und bildete somit Stimmungskategorien mit denen er medikamentös bedingte Befindlichkeitsänderungen darstellen konnte. Das Polaritätsprofil wurde in folgende Stimmungskategorien gegliedert:

I. Aktionsbereitschaft
II. Affektive Erregung
III. Kontaktfähigkeit - Extraversion
IV. Positive Stimmung
V. Übereinstimmung mit der Umwelt
VI. Zielgerichtete Aktivität

2.2.2.2 Befindlichkeits-Skala

Dieser Fragebogen basiert auf 28 konträren Eigenschaftspaaren, mit denen die momentane Befindlichkeit eines Probanden erfaßt wird. Im Unterschied zum Polaritätsprofil hat der Proband hier nur die Möglichkeit die entsprechenden Items anzukreuzen. Wenn keines der aufgelisteten Adjektive zutraf, konnte eine "Weder-noch-Skala" angekreuzt werden. Bei der Auswertung wurde Begriffen der positiven Stimmungslage die Zahl 2, der depressiven 0 und der indifferenten die Zahl 1 zugeordnet.
Bei beiden Fragebogen wurde darauf hingewiesen, daß die Probanden sich für die neutrale Position zwischen den beiden Adjektiven der Wörterlisten nur ausnahmsweise entscheiden sollten, damit die Interpretation der statistischen Auswertung nicht unnötig erschwert wurde.

2.2.3 Begleitende Beobachtungen

Zur Vervollständigung der Meßmethoden wurden vom Versuchsleiter während der Versuchsdurchgänge und während der testfreien Pausen Begleitnotizen erstellt. Dies geschah in der Absicht, die planmäßig meßtechnisch erfaßbaren Ergebnisse durch unvorhersehbare, situationsbedingte zu ergänzen, indem die Probanden ihr körperliches Befinden, ihre Stimmungen und Gefühle in eigenen Worten beschreiben konnten. Darüber hinaus erschien es auch sinnvoll, Tätigkeiten und Verhalten während der individuell gestaltbaren Pausen zwischen den Prüfduchgängen zu notieren.

2.2.4 Psychovegetative Messungen

Die 4 vegetativen Parameter Herzfrequenz, Atemfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Hautwiderstand wurden während der Leistungsprüfung am Wiener Determintaionsgerät bei Programm D_3 gemessen. Dieses Programm wurde deshalb für die psychovegetativen Messungen gewählt, weil hier die Probanden einer erheblichen psychophysischen Belastung ausgesetzt

waren. Als Meßeinheit wurde ein Polygraph der Firma Hellige & Co. verwendet.
Alle vier Parameter wurden auf der Meßeinheit angezeigt und mit Ausnahme der Atemfrequenz von einem der Meßeinheit angegliederten Registrierschreiber (Multi-Pen-Recorder der Firma Rikadenki Kogyo, Modell KA 42 L) als fortlaufende Kurve graphisch auf Diagrammpapier aufgezeichnet. Die Atemfrequenz wurde fortlaufend an der Meßeinheit abgelesen und am Rand des Diagrammpapiers notiert. Der Papiervorschub war auf 3 cm/min eingestellt.

2.2.4.1 Herzfrequenzmessung (HF)

Es wurden zwei Meßelektroden (Ag-AgCl-Klebeelektroden der Firma Hellige), die mit Kontaktgel zur Herabsetzung des Übergangswiderstandes bestrichen wurden verwendet. Diese Elektroden wurden in der linken mittleren Axillarlinie in Höhe der zehnten Rippe bzw. links parasternal in Höhe der zweiten Rippe selbstklebend befestigt. Aus jedem im Rahmen der Herzaktion auftretenden QRS-Komplex wurde ein Impuls erfaßt und abgeleitet. Nach Integration über die Zeit wurde die Zahl der Pulsschläge pro Minute digital angezeigt und über den Schreiber aufgezeichnet.

2.2.4.2 Atemfrequenzmessung (AF)

Hierzu dienten die schon für die Ableitung der Herzfrequenz verwendete Elektrode in der linken mittleren Axillarlinie sowie eine weitere Elektrode in der rechten mittleren Axillarlinie in Höhe der zehnten Rippe. Durch die beiden Elektroden wurde ein 100 kHz-Strom geleitet. Die durch die Atmung bedingten auftretenden Impedanzschwankungen ermöglichten eine Erfassung der Atemzüge. Nach Integration der Atemzüge pro Minute erfolgte dann die digitale Anzeige als Resp./min, die an der Meßeinheit abgelesen wurde.

2.2.4.3 Blutdruckmessung (BS und BD)

Sie erfolgte unblutig mit Hilfe eines Infraton-Tensiomat-Gerätes (Modell FIB 4/2). Nach der Methode von Riva-Rocci-Korotkow wurde dem Probanden am linken, ruhiggestellten Oberarm eine Blutdruckmanschette angelegt. Ein über der getasteten Arteria brachialis angelegtes Körperschallmikrophon registrierte die Korotkow-Geräusche. Zur Verminderung der Störgeräusche wurde der Arm auf Schaumgummi gelagert und das vom Mikrophon zum Polygraphen führende Kabel fest am Arm fixiert. Durch den Schalterdruck blies sich die Manschette selbständig auf und erzeugte einen eingestellten übersystolischen Druck von 170 mmHg. Daraufhin fiel der Druck um 3 mmHg pro Sekunde kontinuierlich ab, bis sich die Manschette bei 30 mmHg selbständig entlüftete. Korotkow-Geräusche und Druckmarkierungen wurden simultan von dem angegliederten Registriergerät aufgezeichnet. Gleichzeitig konnte auf einem Monitor der Meßeinheit der Druck bzw. -abfall abgelesen und das in Lichtsignale umgewandelte Korotkow-Geräusch dem angezeigten Druckwert zugeordnet werden. Das erste registrierte Korotkow-Geräusch wurde an der Druckanzeige als systolischer (BS), das letzte als diastolischer (BD) Blutdruckwert abgelesen.

2.2.4.4 Hautwiderstandsmessung (HW)

Hautwiderstandsmessungen als Anzeichen für Psychisches sind in der Psychologie, zumindest in der Vergangenheit, gebräuchlichste Psychophysiologische Methode (BECKER-CARUS et al., 1979). Für die den elektrodermalen Phänomenen zugrundeliegenden physiologischen Mechanismen spielen die Schweißdrüsen eine wichtige Rolle. Ihre Verteilung auf der Hautoberfläche ist sehr unterschiedlich. Man findet die größte Dichte von Schweißdrüsen an den Handflächen und an den Fußsohlen (BUCHER, 1973). Hier finden sich auch vermehrt Schweißdrüsen, die vor allem auf emotionale Veränderungen reagieren, während die übrigen Schweißdrüsen des Körpers vornehmlich der Regulierung des Wärmehaushalts dienen (SCHMIDT et al., 1976). Viele Experimenta-

toren verwenden als Ableitpunkte für die Messung elektrodermaler Aktivitäten die mittleren Glieder der Finger (EDELBERG, 1972; FOWLES, 1974; VENABLES et al., 1967). Wegen des besseren Sitzes der Elektroden (Ag-AgCl-Klebeelektroden der Firma Hellige) wurden sie in dieser Untersuchung an Thenar und Hypothenar der linken Hand befestigt. Die Nullelektrode wurde am Handrücken angebracht. Alle Elektroden wurden zusätzlich mit einem isotonischen Gel bestrichen.
Um reproduzierbare Werte zu erhalten war eine halbstündige Adaptation des Gels an die Haut nötig. Das Meßprinzip beruht auf der Strom-Spannungsmethode. Eine Präzisions-Konstant-Stromquelle erzeugt einen Gleichstrom zwischen den Elektroden. Eine Eingangsbrückenschaltung vergleicht die Spannung der Versuchsperson mit dem Steller. Die Brücke wird durch Drehen am Steller abgeglichen und der Meßwert kann unmittelbar an der Digitalanzeige abgelesen werden.
Gemessen wurde die Elektrodermale Reaktion (skin resistance response), d.h. die kurzzeitig induzierte Widerstandsänderung, die zu Beginn einer Belastungssituation, im vorliegenden Fall bei Programm D_3 auftrat. Ferner wurde die Spontanfluktuation (SF), die Zahl der Ausschläge pro Minute, vor, bei und nach Belastung ausgezählt. Außerdem wurde der Grundwiderstand der Haut vor, während und nach Belastung gemessen.

2.3 Versuchsplanung und Durchführung

2.3.1 Versuchsplanung und Standardisierung

Alle Probanden verpflichteten sich schriftlich am Vortag des Versuchsbeginns weder Alkohol noch Medikamente sowie keine aufputschenden Mittel wie Zigaretten, Kaffee oder Tee, zu sich zu nehmen. Auch während des Versuchs wurde deren Konsum nicht gestattet, um die Testergebnisse nicht zu verfälschen.
Einige Tage vor Versuchsbeginn wurden die Vpn mit der Versuchsumgebung und den Testmethoden vertraut gemacht. Um den Lerneffekt während der Hauptversuche so gering wie möglich zu halten, wurden die Probanden an den Geräten, bei denen ein Lernzuwachs

zu erwarten war (LPG und D-Gerät), so lange trainiert, bis sich ein konstantes, für jede Vp maximales Leistungsniveau einstellte. Hierzu waren im Durchschnitt drei Abende bzw. Nachmittage erforderlich.
Die Probanden sollten am ersten und zweiten Versuchstag morgens alimentär nüchtern sein. Sie bekamen ein standardisiertes Frühstück, bestehend aus zwei belegten Brötchen und zwei Tassen Früchtetee. Das Mittag- und Abendessen war nicht genormt; es sollte jedoch eingenommen werden.

2.3.2 Versuchsaufbau

Ziel der Untersuchung war die Erfassung pharmakokinetischer und pharmakopsychologischer Parameter bei intravenöser Applikation von 100 mg Tranxilium^{R} (Dikalium-Chlorazepat).
Die Injektionslösung wurde jeweils unmittelbar vor Verabreichung hergestellt, indem 100 mg pulverisiertes Tranxilium^{R} in einem originalverpackten Head-Space-Flakon der Firma Mack mit dem entsprechenden, dosierten Lösungsmittel aufgeschwemmt und durch Schüttelbewegungen in der Flüssigkeit verteilt wurde. Nach ca einer Minute zog ein Arzt des Institutes für Gerichtliche Medizin die Lösung in eine Einmalspritze auf und injizierte sie in eine Armvene eines liegenden Probanden. Die Hauptversuche erstreckten sich über einen Zeitraum von je 49 Stunden.

2.3.3 Zeitlicher Ablauf der Hauptversuche

Jeder Versuchstag begann mit dem Anlegen der sechs Klebeelektroden. Dann wurden die Vpn um maximale Leistungsbereitschaft gebeten. Im folgenden Versuchsteil erhielten sie keine Informationen über die erzielten Meßwerte. Die Rekonditionierung diente der nochmaligen Wiederholung des gesamten Versuchsprogramms. Die Meßwerte mußten mindestens das Niveau der Vorübung erreichen. Die hier erzielten Werte dienten für die ganze Arbeit als Bezugswerte (= Leerwerte).
Nach dem Frühstück folgte vor Medikamentenapplikation die erste Blutentnahme (BE 0) als Kontrollmessung.

Uhrzeit	Blutentnahmen (BEn)	Harnfraktionen (Hfn)	Versuchsdurchgänge (Tests)
7.00			Test 1 (Rekonditionieren)
7.40	BE 0		
8.00	Applikation von 100 mg Dikalium-Chlorazepat		
8.01	BE 1 (1 Min.)		
8.15	BE 2 (15 Min.)		
8.30	BE 3 (30 Min.)		Test 2 = 1. Retest (30 Min.)
9.00	BE 4 (1 Std.)		
10.00	BE 5 (2 Std.)		
11.00		1. Hf (3,5 Std.)	Test 3 = 2. Retest (3 Std.)
14.00	BE 6 (6 Std.)		
17.00	BE 7 (9 Std.)	2. Hf (9 Std.)	Test 4 = 3. Retest (9 Std.)
8.00	BE 8 (24 Std.)	3. Hf (24 Std.)	Test 5 = 4. Retest (24 Std.)
8.00	BE 9 (48 Std.)		Test 6 = 5. Retest (48 Std.)

Tabelle 3: Zeitlicher Ablauf der Hauptversuche
Vom Applikationszeitpunkt aus gemessene Zeiträume in Klammern

2.3.3.1 Ablauf der Leistungsmessungen

Die Leistungsmessungen erfolgten im Retest-Verfahren, einmal vor und fünfmal nach Applikation von Dikalium-Chlorazepat, in gleichbleibender Zusammensetzung und Reihenfolge:

1. Wiener Reaktionsgerät: optische Signale
   akustische Signale
2. Leistungsprüfgerät
3. Wiener Determinationsgerät: Programm R_2
   Programm D_3

Zeitpunkte der Leistungsmessungen (t_0 - t_5)

t_0: Test 1 = Test vor Applikation = Leerversuch
t_1: Test 2 = 1. Retest (30 min nach Applikation)
t_2: Test 3 = 2. Retest (3 h nach Applikation)
t_3: Test 4 = 3. Retest (9 h nach Applikation)
t_4: Test 5 = 4. Retest (24 h nach Applikation)
t_5: Test 6 = 5. Retest (48 h nach Applikation)

2.3.3.2 Ablauf der psychovegetativen Messungen

Die vegetativen Parameter Herzfrequenz (HF), Atemfrequenz (AF), systolischer- (BS) und diastolischer Blutdruck (BD) sowie Hautwiderstand (HW) wurden simultan vor (2 min), während und nach (4 min) der Leistungsmessung am D-Gerät (Programm D_3) gemessen. Herzfrequenz und Hautwiderstand wurden kontinuierlich aufgezeichnet. Atemfrequenz und Blutdruck wurden 2 min vor (t_v = Ruhewert vor Programmablauf), zu Beginn des Programms, bei den Signalen 60 und 120, bei Programmende sowie 4 min nach Ende des Programms (t_n = Ruhewert nach Programmablauf) gemessen. Für die Auswertung wurde aus den Meßwerten während des Programms der Mittelwert gebildet und dieser als Belastungsdurchschnitt verwertet. Bei Herzfrequenz und Hautwiderstand wurden jeweils Kurven integriert (Flächenauswertung) und der so erhaltene Mittelwert verwendet.

2.3.3.3 Zeitpunkte für die psychologische Befragung

Vor Beginn der Leistungsmessungen wurde bei allen sechs Testdurchgängen je ein Polaritätsprofil (HEIMANN) und eine Befindlichkeitsskala (ZERSSEN) zum Ausfüllen vorgelegt. Die Zeitpunkte entsprachen somit denen der Leistungsmessungen (t_0 - t_5).

2.3.4 Chemisch-analytische Bestimmungen von Dikalium-Chlorazepat und seiner Metaboliten Nordiazepam und Oxazepam im Serum und Harn

2.3.4.1 Serum

Das Blut wurde den liegenden Probanden vom Versuchsleiter mit einer Venüle (des Behring-Institutes Nr. 7/15 ml zur sterilen Blutentnahme) aus einer Armvene des rechten Armes entnommen. Zeitpunkte der Blutentnahme siehe Tabelle 3.
Die Venülen mit Probandenblut standen ca. 20 Minuten bis zum Ablauf der Spontangerinnung im Prüfraum. Dann wurden sie entlüftet und in einer Laborzentrifuge mit ca. 6000 U/min zentrifugiert, bis sich die Serumanteile absonderten. Diese wurden abpipettiert und in mit Boratpuffer vorbereitete Head-Space-Gläser eingefüllt.
Die Gläser wurden luftdicht verschlossen und bis zur chemisch-analytischen Bestimmung im toxikologischen Labor des Institutes für Gerichtliche Medizin bei minus 20° C aufbewahrt.

2.3.4.1.1 Freies Nordiazepam

2 ml Serum wurden direkt bei pH 9 (Boratpuffer) mittels 40 ml Äther extrahiert; dann wurde das im Äther gelöste Nordiazepam mit 10 ml 6n Salzsäure reextrahiert. Die salzsaure Phase wurde mit 10 ml 6n Natronlauge und 10 ml Phosphatpuffer auf pH 7 eingestellt, darauf zweimal mit je 10 ml Äther extrahiert und bei etwa 25° C im Stickstoffstrom eingedunstet. Die Bestimmung erfolgte dann gaschromatographisch nach einem Verfahren modifiziert nach MALLACH et al. (1973).

Diese Analyse erfaßt nur das frei im Serum vorliegende Nordiazepam. Konjugate und Dikalium-Chlorazepat werden dabei nicht miterfaßt. Oxazepam und konjugiertes Nordiazepam liegen im Serum praktisch nicht vor. (STAAK et al., 1978)

2.3.4.1.2 Dikalium-Chlorazepat (DPC)

Der wässrige Rückstand von 2.3.4.1.1 wird mit HCl und Citratpuffer auf pH 3 angesäuert und vier bis fünf Stunden bei 37° C gehalten. Dadurch wird das Chlorazepat hydrolisiert. Es entsteht Nordiazepam, das nach Boratpuffer-Zusatz wie oben beschrieben bestimmt wird.
Bei dieser Analyse wird jedoch nur Nordiazepam erfaßt; die Werte müssen deshalb zur Umrechnung auf DPC mit dem Faktor 1,5 multipliziert werden.

$$\frac{\text{Molekulargewicht DPC}}{\text{Molekulargewicht Nordiazepam}} = \frac{408,8}{270,8} = 1,5$$

2.3.4.2 Harn

Von jeder Versuchsperson wurden 3 Harnfraktionen gesammelt. Zeitpunkte der Harnproben (Hfn):

Harnfraktion	I:	0 bis 3,5 Stunden nach Applikation
Harnfraktion	II:	3,5 bis 9 Stunden nach Applikation
Harnfraktion	III:	9 bis 24 Stunden nach Applikation

Die Probanden sammelten ihren Harn in einem Meßzylinder. Es wurde die Menge und der pH-Wert des Harns bestimmt. Dem jeweiligen Gesamtvolumen wurden drei Teilmengen entnommen und in vorbereitete Head-Space-Gläser pipettiert.
Mit den Harnproben wurde wie mit den Serumproben verfahren, Boratpuffer, Aufbewahrung bei minus 20° C.
Der Harn wurde auf die Metabiliten Nordiazepam und Oxazepam untersucht.

2.3.4.2.1 Freies Nordiazepam

Bestimmung wie im Serum, siehe 2.3.4.1.1

2.3.4.2.2 Dikalium-Chlorazepat (DPC)

Bestimmung wie im Serum, siehe 2.3.4.1.2
Hierbei werden Konjugate jedoch nicht erfaßt.

2.3.4.2.3 Nordiazepam, Oxazepam, DPC

1 ml Harn wurde bei pH 4,8 (Acetatpuffer) mit ß-Glucuronidase/ Arylsulfatase 24 Stunden inkubiert. Dabei werden sowohl Chlorazepat in Nordiazepam überführt als auch die Konjugate gespalten. Die Konjugate bestehen zu mehr als 95 % aus Oxazepamkonjugaten.
Um die Gesamtausscheidung mit der Applikationsdosis vergleichen zu können, müssen Nordiazepam und Oxazepam in Dikalium-Chlorazepat umgerechnet werden, siehe Tabelle 7.

Umrechnungsfaktoren:

Nordiazepam ⟶ DPC = x 1,5
Oxazepam ⟶ DPC = x 1,43

2.4 Statistische Auswertung

Die vorliegende Studie war als eine prospektive Untersuchung angelegt. Eine prospektive Untersuchung ist, im Gegensatz zur retrospektiven, dadurch ausgezeichnet, daß nur Daten verwendet und ausgewertet werden, deren Gewinnung man von Anfang an kontrolliert.
In dieser Arbeit wurde gezielt nach Leistungsänderungen, hervorgerufen durch intravenös appliziertes Dikalium-Chlorazepat, im psychophysischen und psychomotorischen Bereich gesucht. Diese Arbeit sollte außerdem Aufschluß über die Pharmakokinetik bei dieser Applikationsart geben. Mit der hier verwendeten Testbatterie konnten die durch das Medikament hervorgerufenen Veränderungen objektiviert werden. Folgende Parameter wurden bestimmt:

im psychomotorischen Bereich:

- Reaktionssicherheit und -schnelligkeit

im psychophysischen Bereich:

- intellektuelles Höchst- und Dauerleistungsvermögen
- Konzentration und Vigilanz

im subjektiv-psychischen Bereich:

- subjektive Befindlichkeit

im psychovegetativen Bereich:

- Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, Hautwiderstand

Aus finanziellen und personellen Gründen in den Möglichkeiten eingeschränkt, wurde für diese Untersuchung keine repräsentative Stichprobe ausgewählt. Wir beschränkten uns auf eine selektive Stichprobe und wählten nach folgenden Kriterien aus:

- nur männliche Versuchspersonen,
- ähnlicher Bildungsstand,
- begrenzte Altersspanne,
- guter Gesundheitszustand,
- ähnliche Körpergrößen und -gewichte.

Durch diese Auswahl erzielten wir eine Homogenität; störende Einflüsse durch interindividuelle Variabilität wurden reduziert und die Empfindlichkeit der verschiedenen Versuchsreihen erhöht. Hieraus resultiert jedoch eine Einengung der Übertragbarkeit auf die Gesamtbevölkerung (RAMM et al., 1976). Unsere Leerversuche vor intravenöser Medikamentengabe wurden vom gleichen Kollektiv absolviert, es handelt sich also um eine abhängige oder korrelierende Stichprobe (CLAUSS et al., 1975).
Die Forderung nach Beobachtungsgleichheit wurde erfüllt durch folgende standardisierte Bedingungen:

- genau festgelegter Versuchsablauf,
- definierte Protokollierung,
- Betreuung nur durch einen Versuchsleiter.

Da bei dieser Studie von vornherein keine Normalverteilung vorausgesetzt werden konnte (LIENERT, 1973), wurden zur Beschreibung der Meßergebnisse folgende Meßzahlen verwendet:

1. Median $\tilde{x}$: Er halbiert die nach Größe geordneten Einzelwerte. Im Gegensatz zum Mittelwert ist er unempfindlich gegenüber Extremwerten.

2. Quartile : Zur Kennzeichnung des Vertrauensbereichs des Medians dienen die Quartile. Durch sie wird die Häufigkeitsverteilung in vier gleiche Teile zerlegt. Im 1. Quartil (Q_1) liegen 25 % der Meßwerte; analog grenzt das 3. Quartil (Q_3) 75 % aller Fälle ab (CLAUSS et al., 1975; SACHS, 1978).

Um die Unterschiede in den einzelnen Versuchsreihen statistisch prüfen zu können, wurde eine multivariate Profilanalyse erwogen, die jedoch vermutlich wegen der geringen Probandenzahl bei großer Testanzahl keine gesicherte Aussage über Einzeldifferenzen ermöglicht hätte. Deshalb wurde auf Anraten des Instituts für Medizinische Biometrie auf formale statistische Tests verzichtet. Die Profile wurden so diskutiert.

3. ERGEBNISSE

3.1 Serumbestimmungen

3.1.1 Konzentrationen von Dikalium-Chlorazepat

Bei der ersten Blutentnahme (BE 1) werden Maximalkonzentrationen von Dikalium-Chlorazepat gefunden. Die Meßwerte streuen um einen Medianwert von 11,12 mg/l (8,50 bis 13,12). Diese Streuung der Meßwerte ist zum Teil durch die unterschiedlichen Körpergewichte der Vpn verursacht. Auffallend ist ein rascher, stetiger Abfall der Dikalium-Chlorazepat-Serumkonzentration auf etwa 43 % (4,81 mg/l) der Maximalwerte schon in der ersten Stunde nach intravenöser Applikation und auf fast 10 % (1,16 mg/l) in weiteren fünf Stunden. In der nun folgenden Zeit nimmt die DPC-Serumkonzentration wesentlich langsamer ab, bis sie nach insgesamt 48 Stunden mit 0,05 mg/l an der Nachweisgrenze angelangt ist. Die Meßwerte der gesamten Serumkonzentrationen finden sich in Tabelle 4.

3.1.2 Konzentrationen von Nordiazepam

Überraschenderweise finden sich auch von diesem ersten Metaboliten des Dikalium-Chlorazepats in Übereinstimmung mit KLEINSCHMITT (1980) bei allen Vpn schon in den ersten Blutproben (BE 1) maximale Serumkonzentrationen. Diese fallen dann auch hier anfangs sehr rasch (in 30 min auf ca. 27 %) und später sehr verzögert ab. Nach 48 Stunden sind bei allen Vpn noch ungefähr 7 % der maximalen Nordiazepam-Serumkonzentration vorhanden. Dies entspricht einem Median von 0,43 mg/l.

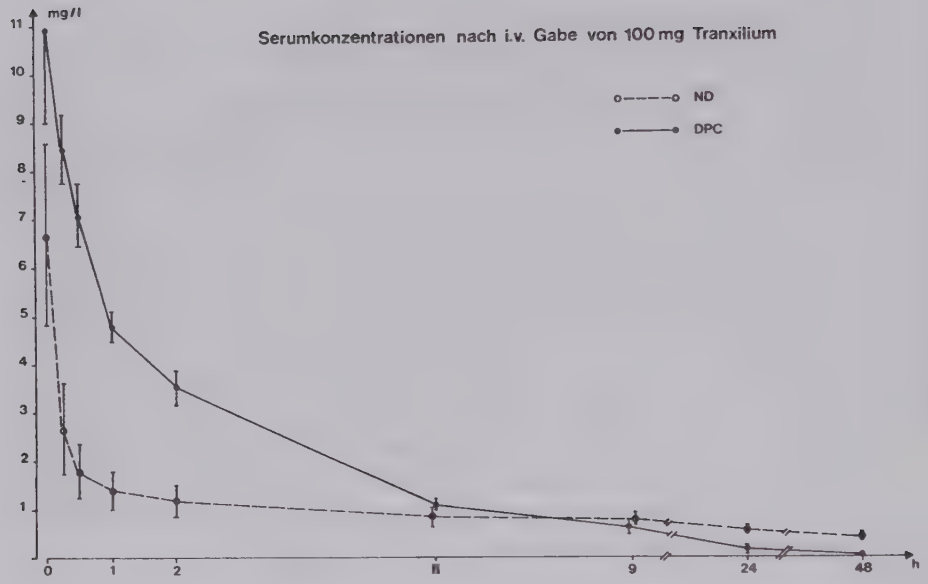


Abb. 1: Medianwerte und mittlere Quartilsabstände der Serumkonzentrationen nach intravenöser Gabe von 100 mg DPC. (N = 6)

3.2 Harnbestimmung

Die Meßwerte der in den Harnfraktionen ermittelten Metaboliten bzw. des unverändert ausgeschiedenen Dikalium-Chlorazepats finden sich in den Tabellen 5 bis 8.
Bei Vp V konnten nur 2 Harnfraktionen gewonnen werden (nach 5 und nach 24 Stunden).

3.2.1 Nordiazepam

Wie man aus Tabelle 6 ersehen kann, ist die Nordiazepamausscheidung in der ersten Harnfraktion (0 bis 3,5 h) bei jeder Vp am größten. Der ermittelte Medianwert beträgt während dieser 3,5 Stunden 1,97 mg (= 0,56 mg/h). In der zweiten Harnfraktion, sie wurde in den folgenden 5,5 Stunden (3,5 bis 9 h) gesammelt, ist die stündliche Ausscheidung von Nordiazepam bei allen Vpn zurückgegangen. In dieser Harnfraktion konnte ein Medianwert von 1,07 mg errechnet werden, was einer Ausscheidung von 0,19mg Nordiazepam pro Stunde entspricht. In der dritten Harnfraktion finden sich nur noch 0,60 mg Nordiazepam, dies entspricht einer Ausscheidung von 0,046 mg Nordiazepam pro Stunde.
Es zeigt sich also, daß die stündliche Nordiazepamausscheidung in den ersten 24 Stunden von 0,56 mg/h auf 0,046 mg/h abfällt.

3.2.2 Dikalium-Chlorazepat (DPC)

Bei Dikalium-Chlorazepat (Tab. 6, Abb. 2) ist entsprechend der Abnahme der Serumkonzentration, eine noch deutlichere Abnahme der Ausscheidung als bei Nordiazepam zu erkennen. In der ersten Harnfraktion werden im Median 14,81 mg (= 4,23 mg/h) DPC ausgeschieden. In der zweiten Harnfraktion wurden nur noch Werte von 0,75 mg (= 0,14 mg/h) DPC ermittelt. Die Werte in der dritten Harnfraktion schwanken sehr stark (0,06 mg bis 1,36 mg). Das Verhältnis des im Harn ausgeschiedenen Dikalium-Chlorazepats zum ausgeschiedenen Nordiazepam ist stark pH-abhängig (Tab. 8).

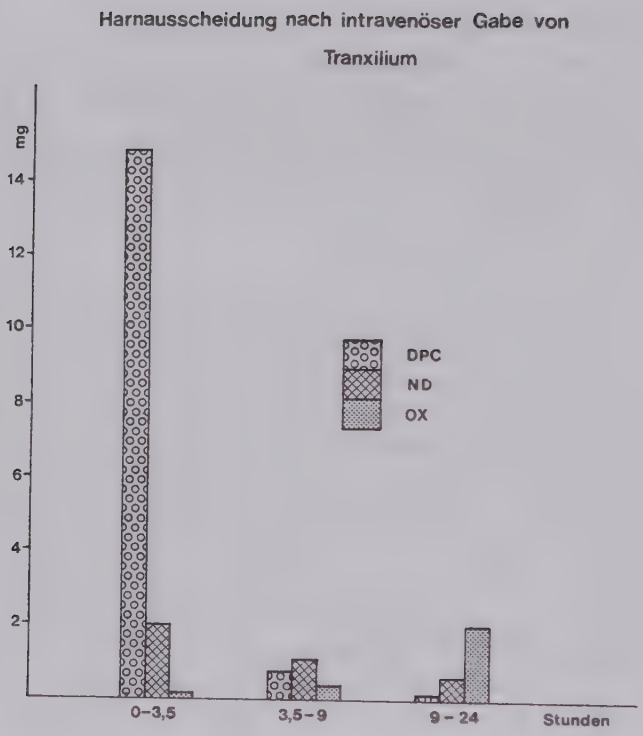


Abb. 2: Renale Ausscheidung von Dikalium-Chlorazepat, Nordiazepam und Oxazepam nach intravenöser Gabe von 100 mg Dikalium-Chlorazepat. (N = 5)

3.2.3 Oxazepam (Ox)

Die Ausscheidung von Oxazepam ist bei allen Vpn in der ersten Harnfraktion am geringsten und in der dritten Harnfraktion am größten (Tab. 6, Abb. 2). Der errechnete Medianwert beträgt bei Hf 1 100 µg (= 29 µg/h), bei Hf 2 390 µg (= 71 µg/h) und bei Hf 3 1990 µg (= 153 µg/h).

3.3 Vergleich von Zufuhr und Ausscheidung

Nach 24 Stunden wurden im Median 25,2 % des intravenös zugeführten Pharmakons renal als Dikalium-Chlorazepat, Nordiazepam oder Oxazepam ausgeschieden (Tab. 7). Zu dieser Zeit befinden sich im Serum noch etwa 1,63 mg Nordiazepam (≙ 2,45 mg DPC) und 0,34 mg Dikalium-Chlorazepat.
Dieser Berechnung wurde nach GROSS et al., (1977) ein druchschnittliches Serumvolumen von 3000 ml zugrundegelegt. Zusammengefaßt gibt dies im Serum eine Menge, die 2,79 mg Dikalium-Chlorazepat äquivalent ist. 24 Stunden nach intravenöser Applikation liegen von den 100 mg Dikalium-Chlorazepat noch 2,79 mg als Nordiazepam bzw. Dikalium-Chlorazepat im Serum vor; weitere 25,2 mg wurden als Dikalium-Chlorazepat, Nordiazepam oder Oxazepam renal ausgeschieden (Abb. 3). Der nichtfaßbare Rest von 72 mg könnte sich folgendermaßen zusammensetzen:

- im Extravasalraum (noch) vorhandenes DPC bzw. seine Metaboliten
- renal ausgeschiedene Metaboliten, die nicht erfaßt wurden,
- im Serum sich befindendes Oxazepam oder sonstige nicht nachgewiesene Metaboliten
- über den Darm ausgeschiedenes DPC bzw. seine Metaboliten.

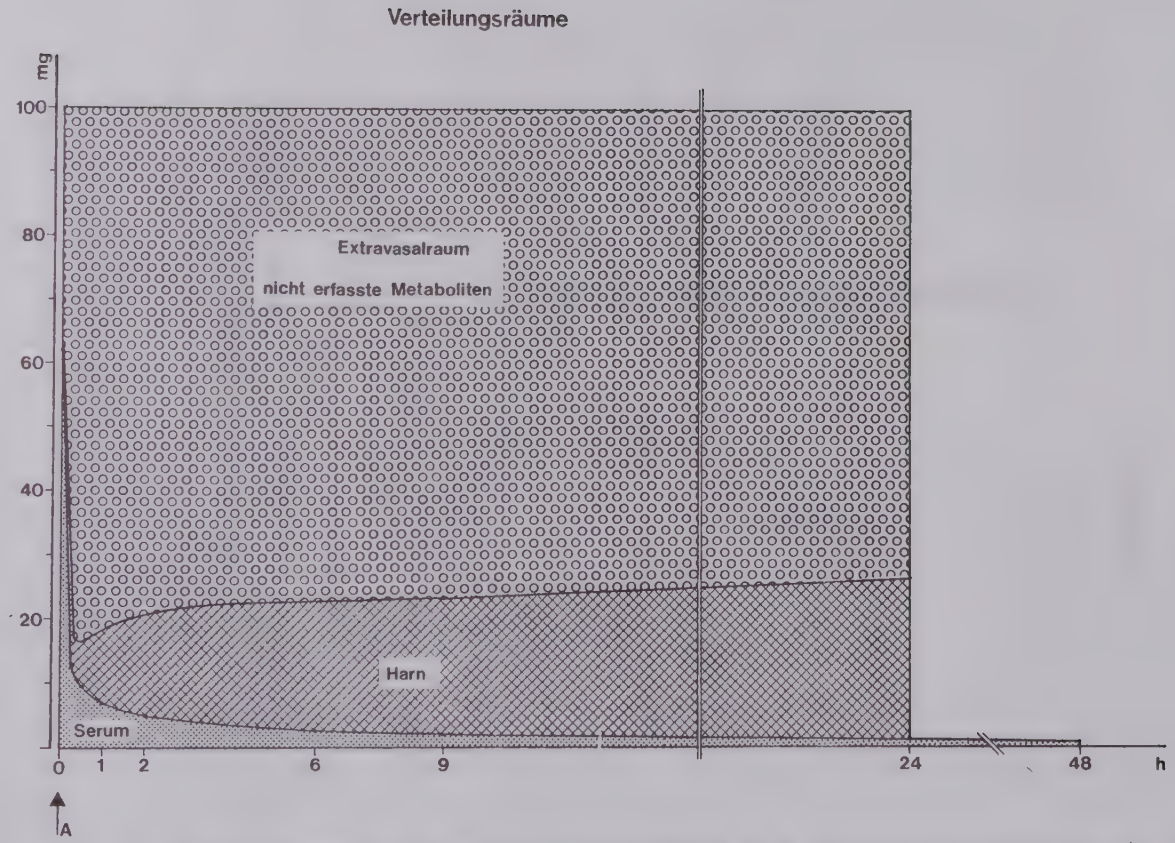


Abb. 3: Verteilungsräume des Dikalium-Chlorazepats nach intravenöser Gabe von 100 mg. (N = 6)

3.4 Leistungsmessungen

3.4.1 Wiener Reaktionsgerät

Betrachtet man die mit dem Wiener Reaktionsgerät gefundenen Reaktionszeiten auf optische Reize (Tab. 9, Abb. 4), so fällt bei jeder Vp zwischen dem Leerwert (233 ms) und dem 1. Retest (269 ms) eine deutliche Zunahme der Reaktionszeit auf. Zwischen dem 1. Retest (269 ms) und dem 2. Retest (271 ms) ist kaum ein Unterschied feststellbar. Bei dem zur Zeit t_3 (9 h) durchgeführten 3. Retest zeigt die gemessene Reaktionszeit gegenüber dem 2. Retest eine diskrete Verkürzung (264 ms). Im 4. und 5. Retest werden wieder (ungefähr) die Ausgangswerte erreicht.
Zusammenfassend kann man für die optischen Reize feststellen, daß die durch intravenöse Gabe von Dikalium-Chlorazepat verursachte Verzögerung der Reaktion schon nach 30 Minuten etwa ihren Maximalwert erreicht hat. Diese Retardierung um etwa 35 ms hält dann bis zum 3. Retest nach neun Stunden an und kann ab dem 4. Retest, nach 24 Stunden, nicht mehr nachgewiesen werden.
Bei Betrachtung der auf akustische Reize gefundenen Reaktionszeiten zeigt sich, daß wie auf optische Reize, eine maximale Reaktionsverzögerung schon nach 30 Minuten erreicht ist (Tab. 10, Abb. 4), die jedoch im Gegensatz zu den optischen Reizen nur bis zum 2. Retest (nach 3 h) anhält (siehe Prozentwerte). Bei dem 3. Retest ist bei fast allen Vpn gegenüber dem 1. Retest ein Abfall der Reaktionszeiten um ungefähr 20 ms zu verzeichnen. Im 4. und 5. Retest wurde das Niveau des Leerwertes wieder erreicht.

Insgesamt war also bei akustischer Reizgabe eine maximale Verlängerung der Reaktionszeit um 34 ms eingetreten, die dann bis drei Stunden nach Applikation von Dikalium-Chlorazepat anhielt. Im 3. Retest wurde nur noch eine Verlängerung der Reaktionszeit um 15 ms gemessen, die im 4. und 5. Retest überhaupt nicht mehr feststellbar war.

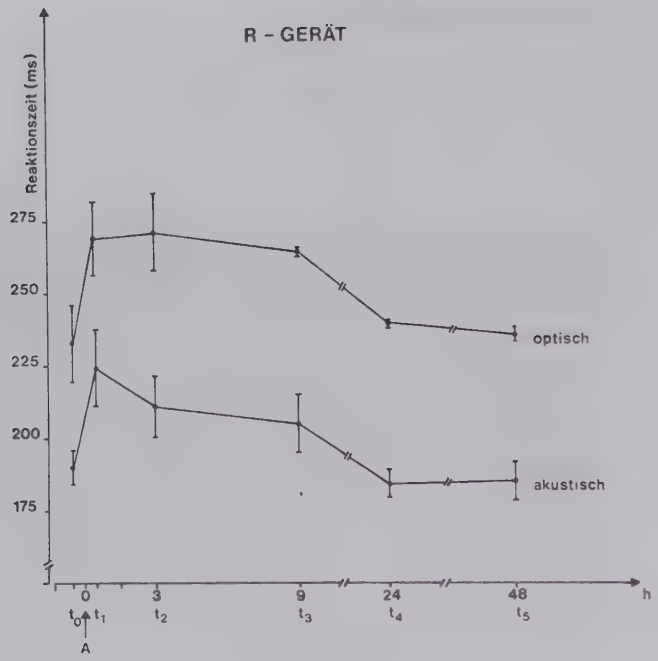


Abb. 4: Medianwerte und mittlere Quartilsabstände der Reaktionsdauer auf optische und akustische Signale am R-Gerät zu den Zeiten t_0 - t_5. (N = 5)
A = Applikationszeitpunkt

3.4.2 Leistungsprüfgerät

Wie die Tabellen 11 und 11 a und die Abbildung 5 zeigen, stellt sich schon 30 Minuten nach intravenöser Gabe von Dikalium-Chlorazepat am LPG, sowohl für die gesamten Reaktionen als auch für die richtigen Reaktionen im Median ein maximales Leistungstief ein. Der Leistungsverlust beträgt gegenüber dem Ausgangsniveau ungefähr 12 %. Der Leistungsabfall trat bei allen Vpn auf und ist deshalb eindeutig. Vier der sechs Vpn verzeichnen dann im 2. Retest - nach 3 Stunden - einen Leistungszuwachs um ungefähr 5 %. Die restlichen zwei Vpn erreichen aber erst hier ihr maximales Leistungstief.
Im Median ist jedoch vom 1. zum 2. Retest ein Leistungszuwachs um 4,3 % zu erkennen. Bis zum 3. Retest ist ein weiterer, jedoch diskreter Leistungszuwachs aufgetreten. Im 4. Retest kamen die Vpn im Median (Tab. 11 a, siehe Prozentzahlen) wieder ungefähr auf das Ausgangsniveau. Nach 48 Stunden - im 5. Retest - erreichen sie ein Leistungsniveau, das 4,7 % über dem Ausgangsniveau liegt. Diese Leistungssteigerung zeigt sich bei fünf der sechs Vpn. Vermutlich ist diese Steigerung gegenüber dem Ausgangsniveau die Folge eines Lernzuwachses, der trotz intensiven Vorübungen nicht ganz vermieden werden konnte.
Die oben beschriebenen Leistungsänderungen treten parallel sowohl bei den gesamten als auch bei den richtigen Antworten auf, denn der Anteil der falschen Antworten liegt immer zwischen 1,9 % und 3,4 % der gesamten Antworten und läßt keinen tendenziellen Verlauf erkennen.

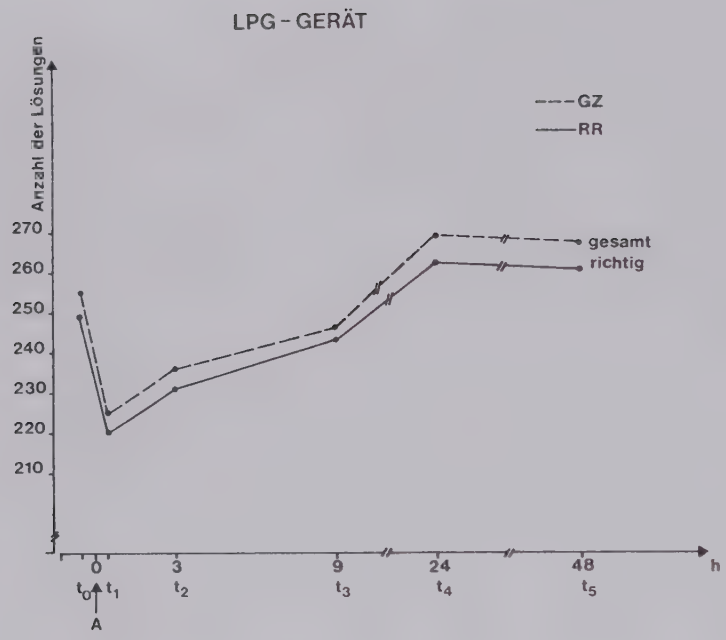


Abb. 5: Medianwerte der Anzahl der gesamten (GZ) und richtigen (RR) Reaktionen am LPG-Gerät zu den Zeiten t_0 - t_5. (N = 5).
A = Applikationszeitpunkt

3.4.3 Wiener Determinationsgerät

3.4.3.1 Programm R_2

Die Meßergebnisse der einzelnen Vpn zum Programm R_2 sind in Tabelle 12 dargestellt.
Bereits 30 Minuten (t_1) nach intravenöser Applikation von 100 mg Dikalium-Chlorazepat werden im Median 38 richtige Operationen weniger durchgeführt. Dies stellt einen deutlichen Leistungsverlust von 11,1 % dar. Beim 2. Retest (t_2) ist dann wieder eine diskrete Leistungssteigerung sichtbar. Fünf Vpn hatten schon nach 30 Minuten ihr individuelles Leistungsminimum erreicht; eine Vp hat nach 3 Stunden ihre schlechtesten Werte. Nach weiteren 6 Stunden ist kein zusätzliches Leistungswachstum zu erkennen. Betrachtet man die Prozentwerte (Tab. 12 a) - sie eliminieren die interindividuellen Niveauunterschiede - so hat die Leistung hier sogar um 1,4 % gegenüber dem 2. Retest (t_2) abgenommen. Diese erneute leichte Abnahme der Leistungswerte bzw. der nicht fortgesetzte Anstieg rührt vermutlich von tagesrhythmischen Schwankungen her, denn zu dieser Zeit (17.00 Uhr) ist nach RENSING (1973) und RUTENFRANZ (1978) die Leistungsbereitschaft nicht so hoch wie zur Zeit des 2. Retests (11.00 Uhr).
Im 4. Retest (t_4) wurde von allen Vpn das Ausgangsniveau erreicht. Im 5. Retest (t_5) erreichte jede Vpn ihren persönlichen Höchstwert. Die gegenüber den Leerwerten um 9,1 % erhöhten richtigen Antworten kamen vermutlich wie beim LPG-Gerät durch Lernzuwachs zustande.
Dieser Übungszuwachs entwickelte sich wahrscheinlich kontinuierlich über längere Zeit, so daß man annehmen kann, daß die Leistungsverluste - vor allem in den späteren Tests - in Wirklichkeit die gemessenen noch übertreffen.
Der Anteil der falschen Reaktionen bewegt sich im Median zwischen 0,5 % und 1,7 %. Betrachtet man die einzelnen Vpn so fallen bei 2 Vpn (Vp I und Vp VI) überhaupt keine nennenswerten Differenzen in den verschiedenen Testdurchgängen auf. Es kann somit unter Medikamentenwirkung weder eine Zunahme noch eine Abnahme der Anzahl der falsch beantworteten Signale festgestellt werden.

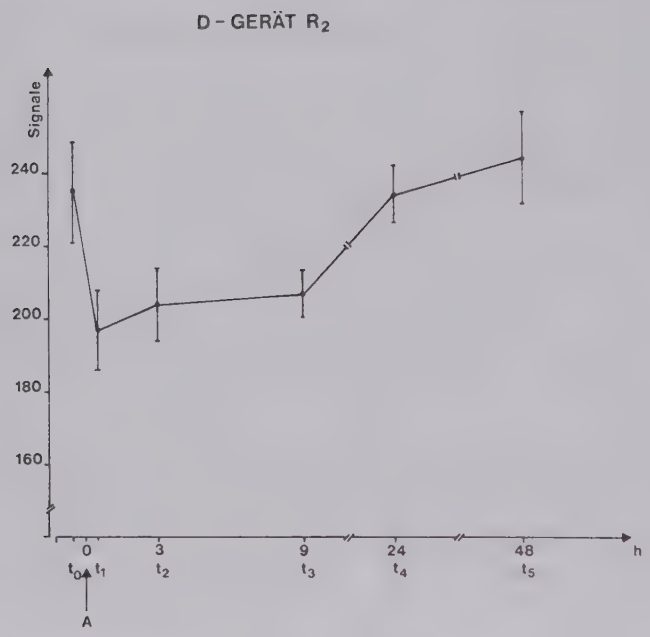


Abb. 6: Medianwerte und mittlere Quartilsabstände der richtig beantworteten Signale am D-Gerät, Programm R_2, zu den Zeiten t_0 - t_5. (N = 5)
A = Applikationszeitpunkt

3.4.3.2 Programm D_3

Die Meßergebnisse der einzelnen Vpn zu diesem Programm sind in Tabelle 13 aufgeführt.
Gegenüber den Leerversuchen zeigen sich Änderungen der Reaktionsfähigkeit auf komplexe Reize, die in einem Zeitraum von 30 Minuten bis 9 Stunden zu verminderten Leistungen führen.

Bei der Anzahl der richtig beantworteten Signale ist im 1. Retest ein bei allen Vpn auftretender Rückgang gegenüber dem Leerwert ersichtlich. Die Anzahl der richtigen Reaktionen sinkt von ursprünglich 123 auf 75; im 2. Retest fällt sie bei fünf Vpn weiter ab, so daß sich ein Medianwert von 68 ergibt. Beim 3. Retest sind die gemessenen Leistungseinbußen - außer bei Vp II - geringer und signalisieren eine einsetzende Restitution. Es wurden im Median 80 Reize richtig beantwortet. Nach 24 Stunden wurden ungefähr gleichviele Signale richtig beantwortet wie vor Applikation. Eine deutliche Leistungssteigerung zeigte sich im 5. Retest sowohl gegenüber den Leerwerten als auch gegenüber dem 4. Retest. Es wurden im Median 128 Signale richtig beantwortet. Bei den verspäteten Reizbeantwortungen zeigt sich vom Leerwert zum 1. Retest bei fünf Vpn eine Zunahme im Median von 50 auf 92. Der gleiche Wert ist auch beim 2. Retest gemessen worden. Beim 3. Retest wurde ein Medianwert von 83 errechnet. Die Werte des 4. Retests liegen mit 60 verspäteten Reaktionen deutlich unter denen des 1. und 2. Retests, und beim 5. Retest wurde dem Medianwert nach genau der Ausgangswert erreicht. Vergleicht man jedoch die Einzelwerte, so ist beim 5. Retest gegenüber allen anderen Tests ein deutlicher Abfall der verspäteten Reaktionen zu erkennen (auch gegenüber dem Leerwert).
Die Ergebnisse der falschen Reizbeantwortungen haben auch bei diesem Programm keine große Aussagekraft. Die Medianwerte für falsche Antworten liegen zwischen 2 und 6 bei 180 angebotenen Reizen. Eindeutige Veränderungen zwischen den verschiedenen Testdurchgängen treten nicht auf.

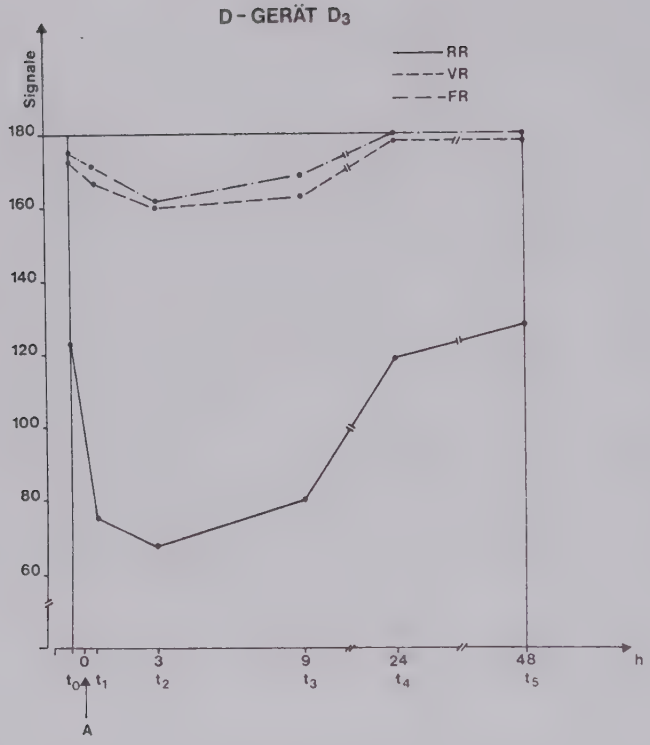


Abb. 7: Medianwerte der Zahl der richtig (RR), verspätet (VR), falsch (FR) und nicht beantworteten Signale am D-Gerät, Programm D_3, zu den Zeiten $t_0 - t_5$. (N = 5).
A = Applikationszeitpunkt

Vergleicht man nun noch die Anzahl der nicht beantworteten Signale (Abb. 7), so läßt sich vom Leertest zum 1. Retest bei fünf Vpn eine Zunahme feststellen, die sich zum 2. Retest im Median noch fortsetzt. Im 3. Retest wurden ungefähr wieder die Werte vom 1. Retest erreicht. Beim 4. und 5. Retest wurden alle Signale beantwortet.
Auffallend bei diesen ganzen Leistungsänderungen ist, daß sich der Rückgang bei den richtig beantworteten Signalen im 2. bis 4. Retest als Zuwachs bei den verspätet beantworteten Signalen widerspiegelt, d.h. der Verlust bei den richtig beantworteten Signalen findet sich zum größten Teil als Gewinn bei den verspätet beantworteten Signalen. Einem maximalen Abfall von 55 bei den richtig beantworteten Signalen (2. Retest), steht ein maximaler Zuwachs von 42 bei den verspätet beantworteten Signalen im selben Test gegenüber. Die noch verbleibende Differenz tritt als Zunahme bei den nicht beantworteten Signalen auf.
Bei der Analyse der Leistungseinschränkung im 1. und 3. Retest zeigt sich in Übereinstimmung mit dem 2. Retest, daß es sich bei der Abnahme der richtig beantworteten Signale größtenteils nur um eine verzögerte Beantwortung handelt. Lediglich ein kleiner Teil davon wurde ganz ausgelassen. Die Leistungen im 5. Retest liegen über dem Ausgangsniveau, was sich in einer diskreten, bei allen Vpn auftretenden Zunahme der Richtigantworten im Median von 123 auf 128 und einer gleichzeitigen Abnahme der nicht beantworteten Signale von 5 auf 0 zeigt.
Es ist somit offensichtlich, daß auch hier die Leistungseinbußen in erster Linie durch Verlangsamung der Denkprozesse und der Reizbeantwortung zustande kamen und nicht durch Fehlreaktionen; nur ein kleiner Teil davon wurde ganz ausgelassen.

3.5 Psychovegetative Messungen

3.5.1 Herzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz wurde kontinuierlich über das ganze D_3-Programm hinweg - sowie einige Zeit vor Programmbeginn und nach Programmende - mit einem Multi-Pen-Recorder aufgezeichnet (siehe auch 2.2.4).
Zur Auswertung kamen die aufgezeichneten Werte 2 Minuten vor Programmbeginn (t_v) als "Ruhewert vor Belastung", die über die ganze Belastungszeit durch Flächenintegration ermittelten "durchschnittlichen Belastungswerte" (t_m) sowie die 4 Minuten nach Programmende gemessenen Werte als "Ruhewerte nach Belastung" (t_n).
Der Verlauf der Herzfrequenzkurve ist in Abbildung 8 dargestellt. Die einzelnen Meßwerte sowie die Medianwerte und die mittleren Quartilsabstände finden sich in Tabelle 14.
Bei der Betrachtung der "Ruhewerte vor Belastung" ist beim Vergleich der verschiedenen Testdurchgänge untereinander keine medikamentenbedingte Veränderung zu erkennen. Die Medianwerte bewegen sich zwischen 60/min und 70/min. Es fällt lediglich auf, daß im 3. Retest außer Vp IV alle Vpn ihren niedrigsten Wert haben. Dies hängt jedoch eventuell mit den tagesrhythmischen Schwankungen zusammen (RENSING, 1973).
Verfolgt man den Verlauf der "durchschnittlichen Belastungswerte", so zeigt sich bei fünf Vpn ein Abfall, der im Median 13 bis 20 Schläge pro Minute beträgt. Dieser Abfall beginnt schon beim 1. Retest und bleibt bis zum 2. Retest ungefähr gleich. Im 3. Retest kommt es dann parallel zu den Ruhewerten zu einem weiteren Abfall. Die Medianwerte des 4. und 5. Retests unterscheiden sich nicht vom Ausgangsniveau.
Der Anstieg der Herzfrequenz- hervorgerufen durch die psychophysische Belastung des D_3-Programms - beträgt vor Medikamentenapplikation sowie im 4. und 5. Retest ungefähr 20,5 (20,2 bis 21) Schläge pro Minute. Unter Medikamentenwirkung (1. bis 3. Retest) ist dieser Anstieg deutlich geringer. Er ist in diesen 3 Tests etwa konstant und liegt bei 10 (9,2 bis 10,7) Schläge pro Minute.

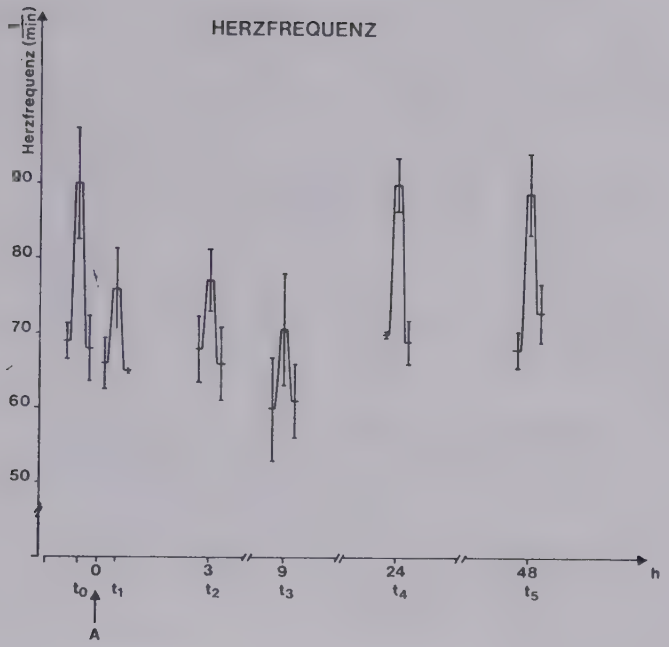


Abb. 8: Medianwerte und mittlere Quartilsabstände der Herzfrequenzwerte (mit Ruhewerten), gemessen während Programm D_3, zu den Zeiten $t_0 - t_5$. (N = 5).
A = Applikationszeitpunkt.

3.5.2 Atemfrequenz (AF)

Die Meßwerte sind aus Tabelle 15 ersichtlich, der Verlauf der Medianwerte ist in Abbildung 9 dargestellt.
Die Auswertung der Ergebnisse läßt keine tendenziellen Änderungen erkennen. Es ist sowohl bei den Ruhewerten als auch bei den Werten unter Belastung weder eine Atemdepression noch eine beschleunigte Atmung feststellbar. Die Ruhewerte schwanken mit und ohne Medikamentenwirkung sehr stark interindividuell und teilweise auch intraindividuell, so daß eine eventuell vorhandene Beeinträchtigung der Atemtätigkeit in Ruhe bei dieser kleinen Probandenzahl nicht feststellbar ist.
Die medianen Ruhewerte liegen zwischen 8 und 14 Atemzüge pro Minute.
Die Belastungswerte verändern sich bei den einzelnen Vpn in den verschiedenen Testdurchgängen nur geringfügig. Bei vier der sechs Probanden ist im Vergleich zum Leerwert beim 1. und 2. Retest ein leichter Frequenzabfall erkennbar. Die Medianwerte schwanken zwischen 22,2 und 24,2 Atemzüge pro Minute. Somit kann auch unter Belastung vor allem zur Zeit des 1. und 2. Retests eine diskrete, larvierte Atemdepression nicht ausgeschlossen werden.

3.5.3 Blutdruck (BS, BD)

Die Ergebnisse der Blutdruckmessungen finden sich in Tabelle 16 und Abbildung 10.
Die systolischen Blutdruckwerte liegen im Median vor Medikamentenapplikation in Ruhe bei 105 mmHg (t_n) bzw. 110 mmHg (t_v) und bei Belastung bei 132 mmHg (t_m). Schon nach 30 Minuten, im 1. Retest, zeigt sich bei 4 Vpn gegenüber dem Leertest bei Belastung ein deutlicher Blutdruckabfall. Der Blutdruck fällt um 11 mmHg auf 121 mmHg. Bei Vp VI wird bereits der individuelle Niedrigstwert erreicht. Nach weiteren 2,5 Stunden - im 2. Retest - zeigte sich ein zusätzlicher, gegenüber dem Leertest, deutlicher Blutdruckabfall. Hier erreichten 4 Versuchspersonen ihre persönlichen Niedrigstwerte. Der Median lag bei 116

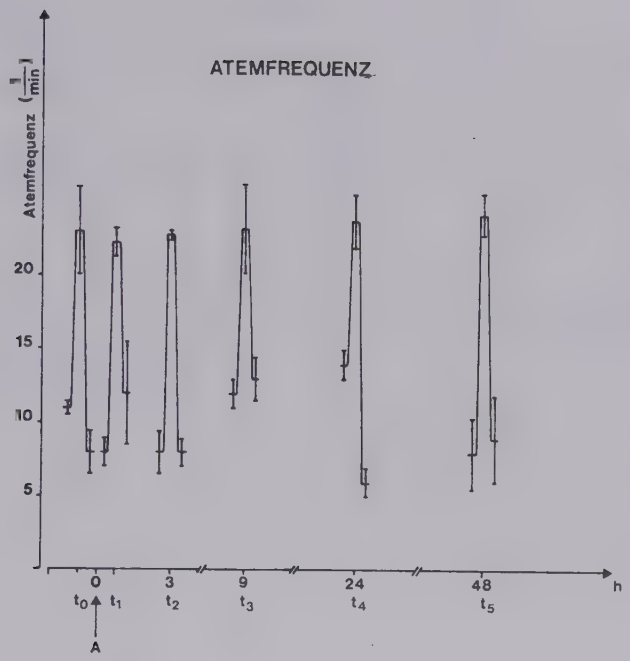


Abb. 9: Medianwerte und mittlere Quartilsabstände der Atemfrequenzwerte (mit Ruhewerten), gemessen während Programm D_3, zu den Zeiten t_0 - t_5. (N = 5)
A = Applikationszeitpunkt

mmHg. Im 3. Retest konnte ein diskreter Druckanstieg festgestellt werden, der im 4. Retest noch deutlicher war. Nach 48 Stunden waren die bei Belastung gemessenen Werte mit denen des Leertests vergleichbar.
Parallel zu diesen Werten erfuhren auch die systolischen Ruhewerte unter Medikamentenwirkung einen Abfall, der auch im 2. Retest am auffälligsten war. Die Werte stiegen in den folgenden Tests dann kontinuierlich an, bis nach 48 Stunden wieder das Ausgangsniveau erreicht war.
Die systolischen Blutdruckwerte fielen unter Einfluß des Medikamentes sowohl in Ruhe als auch bei Belastung im Median um maximal 15 mmHg.
Anders ist es bei den diastolischen Blutdruckwerten. Hier finden sich weder bei den Ruhewerten noch bei den Messungen unter Belastung deutliche Unterschiede. Bei den Belastungswerten zeichnete sich beim 1. und 2. Retest zwar ein leichter Blutdruckabfall ab, der jedoch im Vergleich zu den Änderungen bei den systolischen Werten sehr klein ist.
Den Medianwerten nach fiel der Druck um 3 mmHg. Ähnlich verhielt es sich auch bei den diastolischen Ruhewerten.
In Anbetracht der Tatsache, daß nach Medikamentengabe der diastolische Blutdruck sowohl bei den Ruhe- als auch bei den Belastungswerten kaum abfällt, der systolische jedoch um ca. 15 mmHg, kommt es zu einer deutlichen Verkleinerung der Amplitude (jeweilige Differenz zwischen den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten). Diese Amplitudenänderung ist in Abbildung 11 deutlich zu erkennen.
Zusammenfassend kann man feststellen, daß nach Medikamentenapplikation der systolische Blutdruck um ungefähr 15 mmHg abfällt. Dieser Abfall zeigt sich am ausgeprägtesten im 2. Retest; er ist jedoch auch im 1. und 3. Retest deutlich erkennbar. Weil nun der diastolische Blutdruck - wenn überhaupt - nur sehr wenig abfällt, kommt es zu einer Amplitudenabnahme.

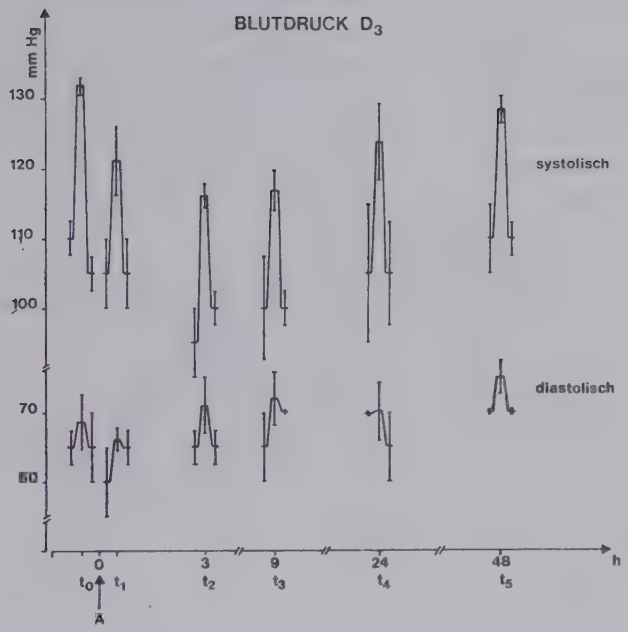


Abb. 10: Medianwerte und mittlere Quartilsabstände der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte (mit Ruhewerten) gemessen während Programm D_3 zu den Zeiten t_0 - t_5. (N = 5).

A = Applikationszeitpunkt

3.5.4 Hautwiderstandsmessung

Die Meßwerte sind in Tabelle 17 und 18 aufgeführt.
Die Anzahl der Spontanfluktuationen zeigt sowohl bei den Ruhewerten als auch bei den Belastungswerten bei allen Vpn einen übereinstimmenden Verlauf. Anfangs (vor Applikation) liegen die Ruhewerte um 5 Spontanfluktuationen pro Minute; sie fallen unter Medikamentenwirkung dann deutlich auf Werte um 1 - 2 pro Minute ab. Die niedrigsten Werte werden bei den meisten Vpn im 2. Retest erreicht. Nach 48 Stunden liegen die Werte wieder im Ausgangsniveau.
Ein ähnlicher Verlauf ist auch bei den unter Belastung gemessenen Spontanfluktuationen zu erkennen. Hier beobachtet man einen Abfall von ursprünglich 18,6 auf Werte um 13. Das Ausgangsniveau wird im 5. Retest wieder erreicht. Auch hier sind die medikamentenbedingten Änderungen sehr deutlich.
Bei der Elektrodermalen Reaktion und vor allem beim Grundwiderstand der Haut konnten keine eindeutigen, medikamentenbedingten Änderungen festgestellt werden. Schon die Leerwerte streuten extrem. Bei der Elektrodermalen Reaktion schwanken sie interindividuell von 10 - 85 kΩ. Beim Grundwiderstand der Haut liegen die Ruhe-Leerwerte der einzelnen Probanden zwischen 46 und 248 kΩ (Tabelle 19). Es kann jedoch sowohl bei der Elektrodermalen Reaktion als auch bei dem Grundwiderstand tendenziell ein Absinken beobachtet werden, das sich dann bis zum 4. Retest wieder normalisiert hat. Eine größere Übereinstimmung der Verläufe bei der Elektrodermalen Reaktion und bei dem Grundwiderstand der Haut konnte gar nicht erwartet werden, denn schon BECKER-CARUS (1979) berichtete über erhebliche intra- und interindividuelle Schwankungen bei diesen Größen auch ohne Medikamenteneinfluß. Diese Schwankungen könnten nur bei großen Probandenzahlen ausgeglichen werden.
Beim Grundwiderstand besteht außerdem eine deutliche Tagesperiodik (RUTENFRANZ, 1978; HELLBRÜGGE, 1960; RENSING, 1973).

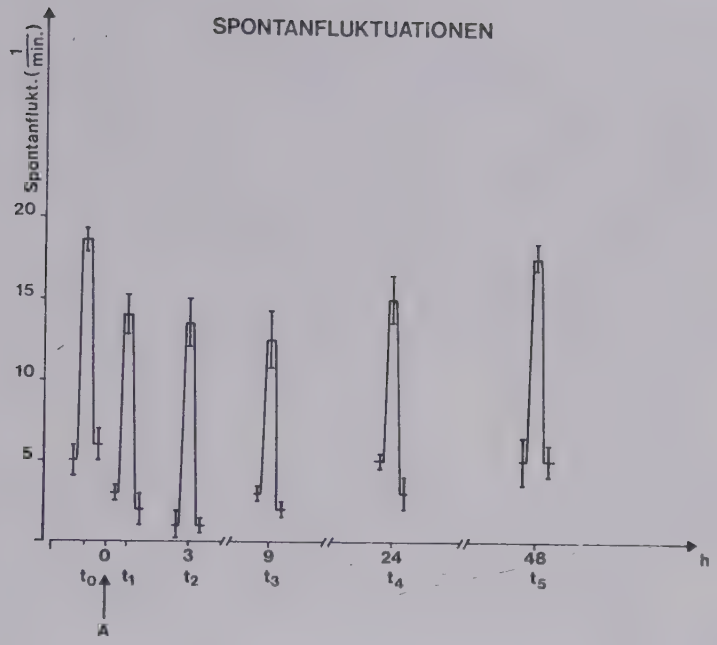


Abb. 11: Medianwerte und mittlere Quartilsabstände der Spontanfluktuationen (mit Ruhewerten), gemessen während Programm D_3, zu den Zeiten t_0 - t_5.
(N = 5)
A = Applikationszeitpunkt

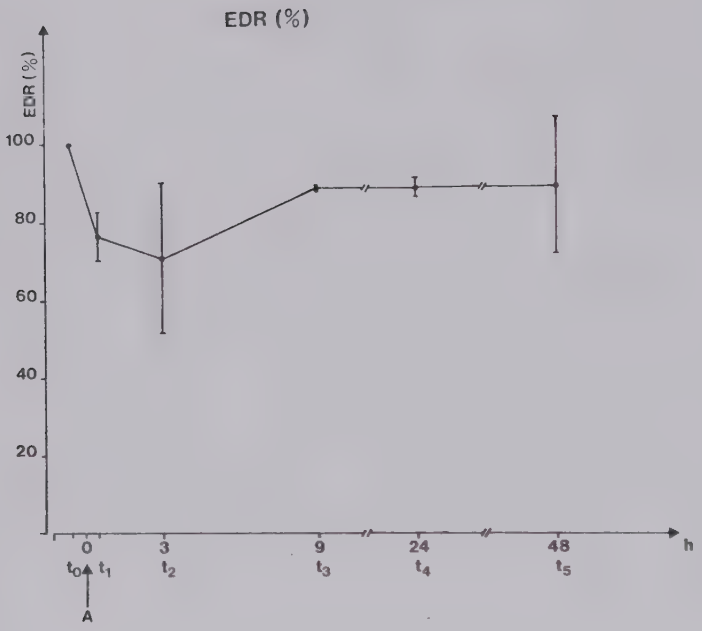


Abb. 12: Medianwerte und mittlere Quartilsabstände der Elektrodermalen Reaktionen, bezogen auf die Leerwerte (= 100 %), zu den Zeiten t_0 - t_5.
(N = 5)
A = Applikationszeitpunkt

3.6 Messung der subjektiven Befindlichkeit

3.6.1 Polaritätsprofil

Wie schon berichtet, faßte HEIMANN (1969) in seinem Polaritätsprofil von 28 Eigenschaftspaaren faktorenanalytisch jeweils mehrere Wortpaare zu Stimmungskategorien zusammen, mit denen er durch psychotrope Substanzen an gesunden Probanden hervorgerufene Stimmungsänderungen erfaßte (BAUMANN et al., 1972). Bei der Zusammenfassung der Wortpaare zu 6 Stimmungskategorien kommt es vor, daß dasselbe Wortpaar in zwei oder drei Kategorien erscheint.
Bei der Auswertung wurden bei den einzelnen Wortpaaren die Noten -3 bis +3 vergeben. Beispiel:

"passiv"	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	"aktiv"
	o	o	o	o	o	o	o	

Für jede Vp wurde bei den verschiedenen Stimmungskategorien ein Durchschnittsscore errechnet, der zur Medianwertbildung diente (aus N = 5). In Abbildung 13 sind die Verläufe in den verschiedenen Stimmungskategorien dargestellt, Tabelle 20 und 20 a enthält die ermittelten Durchschnittsscores.
Verfolgt man den Verlauf der Stimmungskategorie "Aktionsbereitschaft", so zeigen sich im 1. Retest eindeutig niedrigere Scores als vor Medikamentenapplikation. Im Median steigen die Werte vom 1. Retest zum 2. Retest leicht an und fallen dann am Abend (3. Retest) wieder etwas ab. Im 4. und 5. Retest fällt anschließend eine deutliche Zunahme der Aktionsbereitschaft auf. Die Aktionsbereitschaft der Probanden nimmt nach Medikamentenapplikation um fast 2 Scores ab und erreicht schon nach 30 Minuten ihren Tiefstwert. Mit Ausnahme eines leichten Zwischentiefs im 3. Retest steigt die Aktionsbereitschaft anschließend kontinuierlich bis zum 4. und 5. Retest an. Die Scores liegen im 5. Retest bei fünf der sechs Vpn über denen des Leertests. Bei Vp V sind die Scores vom Leertest und 5. Retest gleich hoch.
In der Stimmungskategorie "Affektive Erregung" tritt ein Abfall um eine Note schon im 1. Retest auf. Vom 1. bis zum 5.

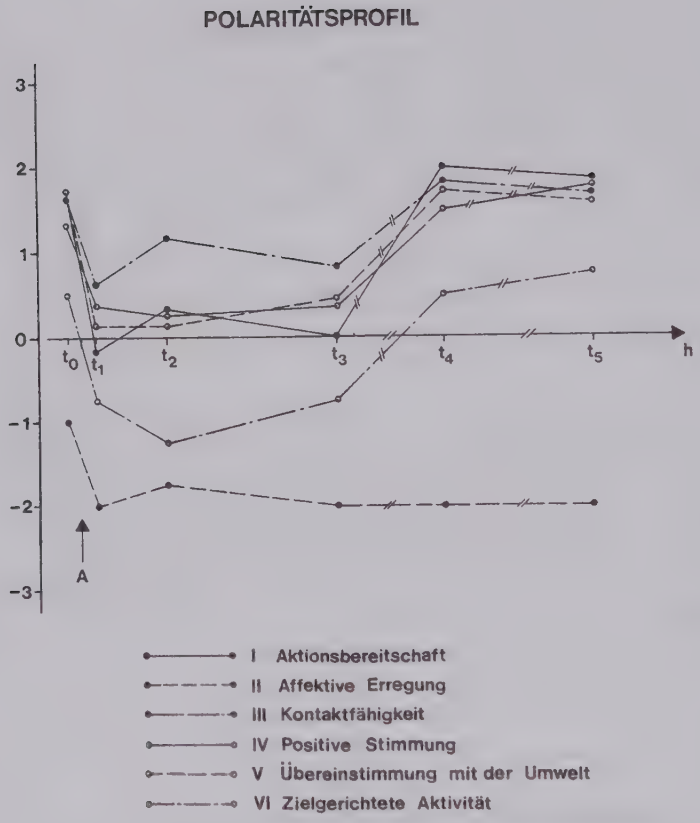


Abb. 13: Darstellung der einzelnen Stimmungskategorien des Polaritätsprofils. (N = 5)
A = Applikationszeitpunkt

Retest zeigt sich keine nennenswerte Veränderung der Affektiven Erregung mehr.
Die "Kontaktfähigkeit" ist nach intravenöser Gabe von Dikalium-Chlorazepat bei fünf Vpn etwas eingeschränkt. Sie erreicht ihren tiefsten Wert im Median schon nach 30 Minuten (bei 2 Vpn nach 3 Stunden) und steigt dann - mit Ausnahme des 3. Retests - kontinuierlich auf Werte, die im Bereich des Ausgangsniveaus liegen.
Auch bei der Kategorie "Positive Stimmung" tritt nach intravenöser Applikation des Medikaments im Median ein Abfall um ungefähr 1,1 Score ein. Die Noten sind im 2. Retest am niedrigsten. Im 4. und 5. Retest liegen die Noten bei 4 Vpn über den Ausgangswerten.
Die "Übereinstimmung mit der Umwelt" erfährt wie die Stimmungskategorien I, III und IV unter Medikamentenwirkung einen deutlichen Score-Abfall um 1,57 im 1. und 2. Retest. Im 3. Retest zeigt sich im Median ein leichter Anstieg, der zum 4. Retest besonders deutlich ist. Im 4. und 5. Retest werden ungefähr die Ausgangswerte erreicht.
Beeinflußt wird auch die "Zielgerichtete Aktivität".
Im 1., 2. und 3. Retest zeigt sich ein zum Teil eindeutiger Abfall, der im 2. Retest am deutlichsten ist. Die Noten liegen im 2. Retest um 1,75 unter dem Ausgangswert. Im 4. und 5. Retest liegen die ermittelten Noten im Bereich des Ausgangsniveaus.
Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß mit Ausnahme der "Affektiven Erregung" bei allen übrigen Stimmungskategorien durch Medikamentenwirkung eine Abnahme der jeweiligen Ausgangsnoten auftritt. Die Noten erreichen im 1. bzw. 2. Retest ihren tiefsten Wert und steigen bis Versuchsende in den Bereich der Leerwerte oder übertreffen diese noch etwas (Kategorie I).
Bei der "Affektiven Erregung" zeigt sich ein anderer Verlauf. Es werden im Leertest die höchsten Werte errechnet, die in allen Retests konstant um etwa 1 Note tiefer liegen.

3.6.2 Befindlichkeits- Skala

Die große Variationsbreite des Test-Score deckt bei diesem Fragebogen das ganze Spektrum normaler und pathologischer Veränderungen der Befindlichkeit ab. Die Befindlichkeits Skala kommt damit für Längsschnitt-Untersuchungen an Gesunden (unter Einschluß experimenteller Studien) ebenso wie für psycho- (patho-) logische Verlaufsuntersuchungen an Patienten mit subjektiven Befindensstörungen in Frage (ZERSSEN et al., 1970 und 1975).

Der Test-Score liegt bei Gesunden im Durchschnitt bei 43 (ZERSSEN et al., 1975). In dieser Studie zeigte sich beim Leertest mit 47 ein leicht über dem Durchschnitt liegender Test-Score (Tabelle 21, Abbildung 14). 30 Minuten nach intravenöser Applikation war das Befinden bei allen Probanden schlechter; es wurde nur noch ein Test-Score von 41 erreicht. Bei fünf Vpn zeigte sich beim 2. Retest ein weiteres Absinken des Test-Score. Er betrug im Median noch 36. Auch im 3. Retest betrug der mediane Test-Score 36. Im 4. und 5. Retest zeigte sich ein Score-Anstieg auf 50 bzw. 53, der im 5. Retest im Vergleich zum Leertest bei fünf der sechs Vpn erhöht war.

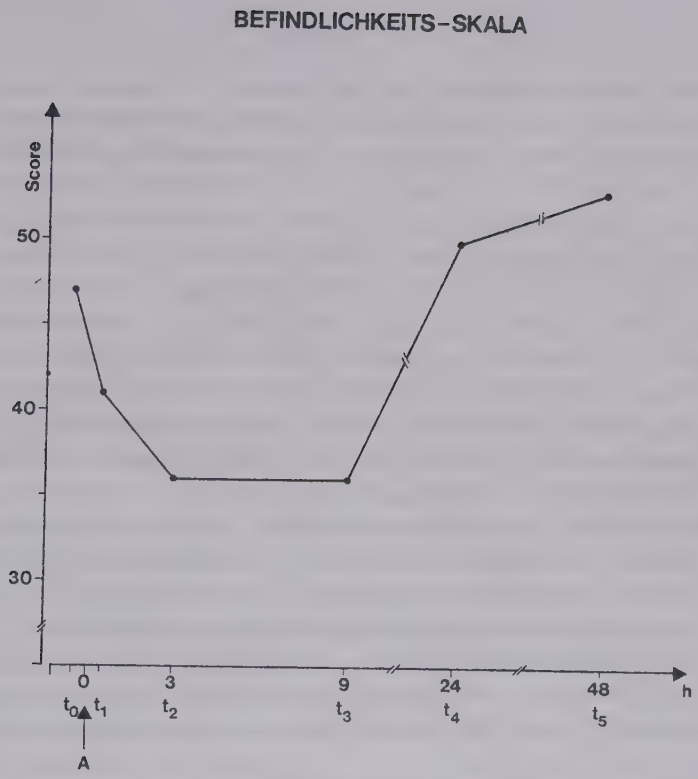


Abb. 14: Befindlichkeits-Skala (N = 5)
A = Applikationszeitpunkt

3.7 Begleitende Beobachtungen

Die Vpn konnten sich zwischen den einzelnen Blutentnahmen bzw. den Testdurchgängen nach Belieben im Versuchsraum beschäftigen. Sie verbrachten die Zeit mit Lesen von Illustrierten oder Büchern, Schlafen oder führten Gespräche mit dem Versuchsleiter.

Übereinstimmend trat bei fast allen Vpn (außer Vp VI) schon 15 bis 30 Minuten nach Medikamentenapplikation zunehmende Müdigkeit, eine mehr oder weniger ausgeprägte Gangunsicherheit und Benommenheit auf. Ungefähr eine Stunde nach Applikation konnte bei allen Vpn eine Reaktionsverzögerung sowie eine verlangsamte und verwaschene Sprache festgestellt werden.
Vp IV und Vp V klagten über Schwindelgefühle, die bei Vp IV nur diskret blieben, bei Vp V jedoch ein erhebliches Ausmaß annahmen (siehe unten). Diese allgemeine Verlangsamung sowie die Gangunsicherheit erreichten im Durchschnitt nach 2,5 Stunden ihr Maximum und nahmen danach wieder langsam ab. 9 Stunden nach Applikation sprachen alle Vpn immer noch etwas langsamer und nicht ganz so deutlich wie sonst.
Die meisten von ihnen hatten nach zwei bis drei Stunden ihr größtes Schlafbedürfnis, das dann in den nächsten Stunden wieder abnahm, jedoch fühlten sich alle Vpn nach neun Stunden viel müder als zu vergleichbarer Zeit an anderen Tagen.
Bei Vp VI beginnt die durch das Medikament verursachte Ermüdung erst ungefähr zwei Stunden nach Gabe; sie erreicht erst nach weiteren zwei bis drei Stunden ihr Maximum und nimmt dann allmählich wieder ab.
Die vorher aufgezählten Nebenwirkungen des Dikalium-Chlorazepats (Müdigkeit, Benommenheit, Gangunsicherheit und allgemeine Verzögerung) sind bei Vp I und Vp VI weniger ausgeprägt als bei den übrigen Vpn.
Bei drei der sechs Vpn konnte eine deutliche muskelrelaxierende Wirkung festgestellt werden. Sie klagten vor allem beim Treppensteigen über "Muskelschwäche" und "weiche Knie". Diese Muskelschwäche empfanden die Probanden ungefähr 2 bis 2,5 Stunden nach Applikation des Pharmakons am stärksten.

Im Rahmen der begleitenden Versuchsbeobachtungen fielen bei zwei Vpn mnestische Störungen auf. Vp III wollte beim 1. Retest als die Programme des D-Gerätes an der Reihe waren das Programm am LPG-Gerät absolvieren, obwohl dieses eben erst beendet wurde. Vom Versuchsleiter darauf angesprochen konnte sich Vp III trotzdem nicht mehr an das kurz vorher beendete Programm erinnern. Störungen der Merkfähigkeit wurden auch bei Vp IV beobachtet. Seine Ehefrau berichtete über eine von ihr beobachtete Merkschwäche am Abend des ersten Versuchstages.

Über mnestische Störungen nach Applikation von Benzodiazepinen berichtet auch SHADER et al. (1977) und GREGG et al. (1974). STAAK et al. (1980) beobachtete bei acht von dreizehn Probanden mnestische Störungen nach oraler Zufuhr von Dikalium-Chlorazepat, jedoch in Verbindung mit Alkohol (ca. 1 Promille). Die von LAST (1972), SKUPIN et al. (1975 b) und HAASE (1977) beschriebene psychisch entspannende Wirkung des Dikalium-Chlorazepats wurde auch bei vier Vpn dieser Untersuchung beobachtet. Sie brachten dies mit folgenden Worten zum Ausdruck: "Ich schwebe - mir ist leichter als sonst - ich habe ein angenehmes Gefühl - ich bin unbekümmert - ich bin zufrieden - mir ist alles gleichgültig - ich bin guter Dinge". Diese anxiolytische Wirkung zeigte sich jedoch erst nach zwei bis drei Stunden; vermutlich war sie vorher von der stark sedativen Wirkung kaschiert.

Nach 24 Stunden fühlten sich - außer Vp V - alle Probanden wieder "frisch und fit".

Vp IV verspürte am zweiten Tag eine leichte Übelkeit.

Über ihre Schlaferfahrungen unter Medikamentenwirkung befragt, berichteten die Vpn nach der ersten Nacht einstimmig, sie seien trotz sonst z.T. vorhandener Einschlafschwierigkeiten, sehr schnell eingeschlafen und hätten auch tiefer als gewöhnlich geschlafen. Die gleichen Erfahrungen machten die Probanden auch in der zweiten Nacht, jedoch in abgeschwächter Weise.

Bei Proband V waren die Wirkungen des Medikaments in den er-

sten zwei Stunden wie bei den übrigen Vpn. Erst nach zwei Stunden kam bei ihm im Sitzen und Stehen ein starker Schwindel hinzu. Im Liegen waren diese Schwindelgefühle - wenn überhaupt - nur leicht ausgeprägt. Der Proband schlief von der zweiten bis zur dritten Stunde. Der nun anstehende 2. Retest konnte nur mit äußerster Anstrengung durchgeführt werden. Es trat nun starke Übelkeit mit Brechreiz hinzu. Der Proband schlief dann - mit einigen kleinen Unterbrechungen - ungefähr vier Stunden. Während der Schlafpausen konnte keine Besserung der Symptomatik festgestellt werden. Auf sein jeweiliges Befinden angesprochen, klagte Proband V über Benommenheit und "entsetzliches" Schlafbedürfnis. In dieser Zeit war es der Vp nicht möglich frei im Zimmer umherzugehen oder längere Zeit auf einem Stuhl zu sitzen. Der neun Stunden nach Applikation begonnene 3. Retest mußte dann auch wegen heftigem Brechreiz und starken Schwindelgefühlen abgebrochen werden. Der Versuchsleiter brachte Proband V nach Hause. Dort beobachtete er ihn dann bis 22.00 Uhr. In der Symptomatik der Nebenwirkungen trat keine deutliche Veränderung ein. Blutdruck und Puls waren normal. Nachts 1 Uhr kontrollierte der Versuchsleiter noch einmal Blutdruck und Puls des Probanden. Sie waren auch jetzt unauffällig. Die Vp schlief während der ganzen Nacht sehr tief. Am nächsten Tag zeigte sich eine leichte Abnahme der Nebenwirkungen. Das Schwindelgefühl sowie Müdigkeit und Benommenheit waren jedoch noch ziemlich stark. Der 4. Retest konnte zeitgerecht absolviert werden. Vp V schlief danach fast während des ganzen Tages. Auch die darauf folgende Nacht schlief der Proband tief. Am dritten Tag war eine deutliche Besserung erkennbar. Der Proband war zwar immer noch etwas müde und benommen, er konnte jetzt aber wieder gut ohne fremde Hilfe gehen. Der 5. Retest konnte problemlos durchgeführt werden. Wegen der noch bestehenden leichten Benommenheit ließ sich Vp V noch einen Tag vom Arzt krankschreiben. Danach konnte sie wieder uneingeschränkt ihrer Arbeit nachkommen.

Die bei den anderen Vpn nach 3,5 bzw. 9 Stunden gewonnenen Harnfraktionen (Hf 1, Hf 2), konnten bei Vp V nicht zu diesen schon vorher festgelegten Zeiten gewonnen werden. Vp V war es erstmals 5 Stunden nach Medikamentengabe möglich Wasser zu lassen. Für die zweite Harnfraktion wurde der Urin von der 5. bis zur 24. Stunde nach Applikation gesammelt. Aus diesen Gründen konnte Vp V für die Medianwertbildung bei der Harnausscheidung nicht verwendet werden.

4. DISKUSSION

Schon seit Jahren vermissen Kliniker bei einigen Benzodiazepin-Derivaten parenteral applizierbare Präparate (SHADER et al., 1977). Sie sind besonders gefragt bei der Prämedikation vor operativen Eingriffen (POKORNY, 1975; COHEN et al., 1978), aber auch in anderen Fachgebieten wie Neurologie (bei Anfallsleiden), Gynäkologie (anxiolytische, beruhigende und muskelrelaxierende Wirkung in der Geburtshilfe), Innere Medizin (z.B. Herzinfarkt), aber auch als Adjuvans in der Psychiatrie zur Behandlung von Psychosen und deliranter Zustände (SCHÖNFELDER et al., 1979). Auch Tranxilium^{R} hat auf dem deutschen Markt keine parenteral applizierbare Form. Dies wurde besonders deshalb als Mangel empfunden, weil Tranxilium^{R} bei gutem Wirkprofil eine verhältnismäßig geringe Nebenwirkungsrate besitzt (WIERSUM, 1972; KASISCH, 1973; ROBIN et al., 1974). Pharmakokinetische Untersuchungen nach intravenös verabreichtem DPC beim Menschen sind nicht bekannt.

RAVEUX et al. (1969 a) untersuchte die renale Ausscheidung nach intravenös, duodenal und oral appliziertem DPC bei Hunden. Bei oraler Applikation von DPC wird dieses in Abhängigkeit vom pH-Wert des Magensaftes im Magen schon fast vollständig zu Nordiazepam (Desmethyldiazepam) dekarboxyliert und dann als solches resorbiert (SHADER et al., 1978). ABRUZZO et al. (1976) machte interessante in vitro-Versuche, bei denen er die kinetische Stabilität von Dikalium-Chlorazepat in Abhängigkeit vom pH-Wert des umgebenden Milieus untersuchte. Er stellte fest, daß DPC um so schneller zu seinem Hauptabbauprodukt, Nordiazepam, dekarboxyliert wird, je saurer das umgebende Milieu ist. Bei einem pH-Wert von 1,5 kam es zu einem augenblicklichen Abbau des DPC. Bei einem pH-Wert von 7,4 fand er eine Abbaurate von ca. 10 % pro Stunde. Bei pH 12 war der Abbau nur noch ganz diskret (1 % pro Stunde). In reinem Blut verlief der Abbau etwas schneller als in einer Pufferlösung von pH 7,4. Dieser

geringfügig schnellere Abbau bei ungefähr gleichem pH-Wert könnte durch Serumenzyme verursacht sein. In diesem Zusammenhang ist auch interessant, daß Monokalium-Chlorazepat in heparinisiertem menschlichem Plasma bei 40 Grad Celsius zunächst (in den ersten 30 Minuten) schnell abgebaut wird (zu 50 %) und danach der Abbau nur noch sehr gering ist (RAAFLAUB, 1967). Bei einer späteren Untersuchung, die ABRUZZO (1977) an 4 Versuchspersonen durchführte, wurden seine früheren Ergebnisse bestätigt. Er erhöhte durch Gabe von Kaliumbikarbonat im Magen seiner Vpn den pH-Wert, den er mittels einer Heidelberger Kapsel fortlaufend bestimmte. Auch hier zeigte sich eine pH-abhängige Abbaurate. Zusätzlich konnte er feststellen, daß mit zunehmendem pH-Wert nicht nur der Abbau sich verminderte, sondern daß wahrscheinlich auch ein geringerer Prozentsatz des Medikaments resorbiert wurde. Dies erklärt sich aus der wegen seiner großen Polarität nur schlechten Resorbierbarkeit von unverändertem DPC (SHADER et al., 1977). Nordiazepam entsteht aber bei höheren pH-Werten nur verzögert. Auch ROBIN et al. (1974) fand nach oraler Applikation von 3 x 7,5 mg DPC/d und RAVEUX et al. (1969 b) nach oraler Applikation von 3 x 10 mg DPC/d jeweils beim Menschen keine bzw. keine nennenswerten Mengen von DPC im Serum. Anders war es bei CHUN et al. (1977), der nach einmaliger oraler Gabe von 15 mg DPC relativ viel DPC im Serum seiner Vpn feststellte.
Oxazepam entsteht aus Nordiazepam durch Oxydation (WELLHÖNER, 1976). Seine Serumkonzentration liegt im Bereich der Empfindlichkeitsgrenze des in dieser Arbeit verwendeten Analyseverfahrens (STAAK et al., 1978). Dies erklärt sich aus seiner im Vergleich zu Nordiazepam deutlich kürzeren Halbwertszeit. Sie liegt nach COPER (1977) für Oxazepam zwischen 3 und 21 Stunden.
Nach den Erfahrungen bei oralen Applikationen von DPC konnte man für die Serumwerte nach intravenöser Applikation folgenden Verlauf erwarten: Initial wurden für DPC hohe Serumkonzentrationen erwartet, die infolge langsamen Umbaus (bei pH 7,4) zu Nordiazepam sowie durch renale Ausscheidung und Abdiffusion ständig abnehmen. Nordiazepam wurde nach den Erkenntnis-

sen bei oraler Gabe und in vitro-Versuchen initial nicht erwartet. Jedoch wurde für Nordiazepam ein schon nach kurzer Zeit beginnender Anstieg vermutet. Abbildung 15 gibt den von uns erwarteten Verlauf der Serumkonzentrationen für DPC und Nordiazepam wieder.
Im Gegensatz zu den erwarteten Konzentrationsverläufen wurden sowohl bei KLEINSCHMIDT (1980) als auch in dieser Arbeit nach intravenöser Applikation von DPC für Nordiazepam schon bei den ersten Blutentnahmen maximale Konzentrationen festgestellt. Abbildung 16 zeigt den Verlauf der Serumkonzentrationen für DPC und Nordiazepam bei KLEINSCHMIDT (je 50 mg oral und intravenös) und bei der eigenen Untersuchung (100 mg i.v.). Nach oraler Aufnahme von 50 mg DPC zeigte sich die erwartete Charakteristik bei den Serumkonzentrationen. Der Nordiazepamspiegel stieg langsam bis zum Maximum an und fiel dann wieder ab. DPC wurde im Serum nach oraler Gabe nicht gefunden.
Da diese Konzentrationsverläufe unerwartet waren, wurden im Toxikologielabor des Gerichtsmedizinischen Instituts der Universität Tübingen mit Tranxilium^{R} in vitro-Versuche angeschlossen. Dabei wurde Tranxilium^{R} zu vier verschiedenen Medien gegeben. Im menschlichen Blut und im Serum zeigte sich ein sofortiger etwa 50%iger Abbau von DPC zu Nordiazepam. Danach war das restliche DPC ziemlich stabil. Gab man DPC jedoch in eine physiologische Kochsalzlösung oder in eine Erythrozytenaufschwemmung, so konnte kein derartiger Zerfall festgestellt werden.
Die in vitro-Versuche zeigen, daß der initiale, ca. 50 %ige Zerfall von der Anwesenheit des Serums abhängig ist. Man muß somit annehmen, daß ein im Serum vorhandenes Enzym, unabhängig von dessen pH-Gehalt, den initialen Abbau hervorruft.
Vielleicht ist der von RAAFLAUB (1967) festgestellte Effekt ähnlich begründet. Er stellte fest, daß bei Zugabe von Kalium-Chlorazepat zu menschlichem Plasma der Abbau (zu 50 %) in den ersten 30 Minuten sehr rasch verläuft; danach wurde jedoch nur noch ein geringer Abbau beobachtet.

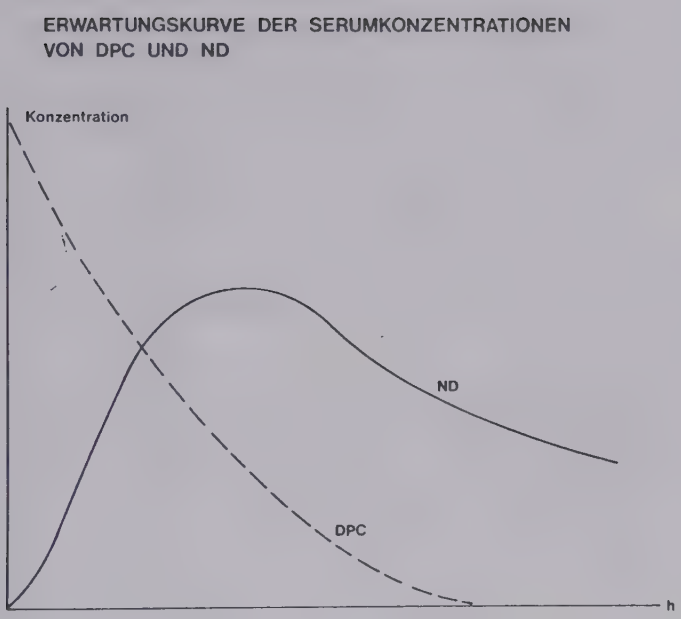


Abb. 15: Erwartete Serumkonzentration von Dikalium-Chlorazepat (DPC) und Nordiazepam (ND) nach intravenöser Gabe von Tranxilium^{R}.

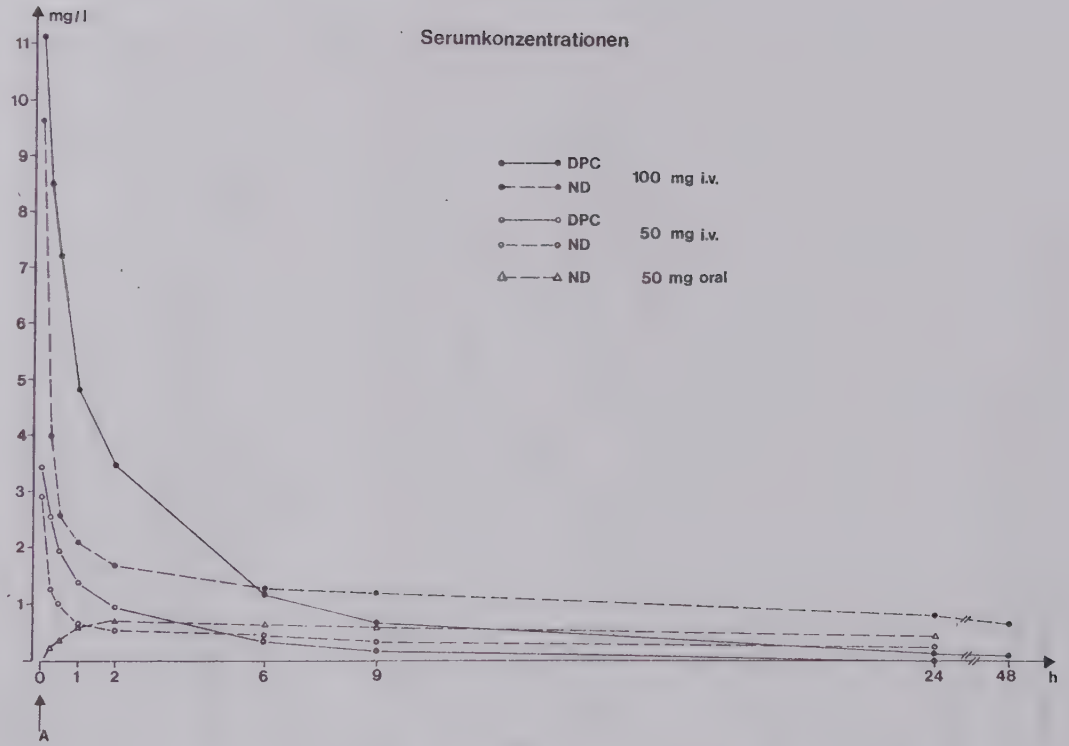


Abb. 16: Gegenüberstellung der Serumkonzentrationen von Dikalium-Chlorazepat (DPC) und Nordiazepam (ND) nach oraler (50 mg) und intravenöser (50 mg, 100 mg) Gabe von Tranxilium®. Alle Werte sind auf DPC-Äquivalente umgerechnet. A = Applikationszeitpunkt.

Auch bei der Harnausscheidung sind die Verhältnisse nach oraler und intravenöser Applikation verschieden. ABRUZZO et al. (1977) und CHUN et al. (1977) stellten bei ihren Vpn - bei normalem pH-Wert des Magens - fest, daß nur sehr wenig DPC und Nordiazepam ausgeschieden wurde. Bei CHUN et al.(1977) zeigte sich zusätzlich, daß mehr als 90 % des in 96 Stunden ausgeschiedenen Nordiazepams schon in den ersten 24 Stunden eliminiert wurde. Die Ausscheidung von Oxazepam betrug in beiden Studien ungefähr 90 % der Gesamtausscheidung; sie war anfangs sehr gering und nahm dann ständig zu.
Auch RAVEUX et al. (1969 a), der bei Hunden nach oraler Gabe von DPC die renale Ausscheidung untersuchte, stellte fest, daß mehr als 90 % der Ausscheidungsprodukte aus Oxazepam bestehen.
Ähnliche Ergebnisse fanden auch STROHM (1979) und KLEINSCHMIDT (1980). Auch bei ihren Vpn wurden nur geringe Mengen unverändertes DPC bzw. Nordiazepam in den ersten Harnproben gefunden. Die Oxazepamausscheidung nahm mit der Zeit zu und machte ungefähr 90 % der Gesamtausscheidung aus.
Vergleicht man bei den einzelnen Arbeiten die in einer bestimmten Zeit renal ausgeschiedene Gesamtmenge mit der zugeführten Dosis, so zeigen sich große Unterschiede.
Bei ABRUZZO et al. (1977) haben die Vpn in den ersten 24 Stunden nach oraler Applikation ungefähr 8 % der zugeführten Dosis renal ausgeschieden. Ähnlich hohe Ausscheidungsquoten fand RAVEUX et al. (1969 a). Seine am Versuch teilnehmenden Hunde schieden nach oraler Gabe in den ersten 7 Stunden ca. 5 % der Applikationsdosis renal aus.
Erheblich niedrigere als die oben aufgeführten Ausscheidungsraten zeigten sich in den Untersuchungen von STROHM (1979) und KLEINSCHMIDT (1980). Bei STROHM konnte in den während 14 Stunden gesammelten Harnfraktionen 1 % der oral zugeführten Menge analysiert werden. KLEINSCHMIDT sammelte den Urin über 24 Stunden. Bei seinen Vpn wurden in dieser Zeit 1,4 % der Ausgangsdosis renal eliminiert.
Für die deutlichen Unterschiede bei den Eliminationsquoten in

den verschiedenen Studien kann man wohl nur das Analyseverfahren verantwortlich machen. Dafür spricht die Übereinstimmung bei den Ausscheidungsquoten der beiden Tübinger Arbeiten. Dieser Deutung widerspricht jedoch die dosisgemäße Übereinstimmung der Serumkonzentrationen bei allen 4 Arbeiten.
In der vorliegenden Untersuchung fand man nach intravenöser Gabe von 100 mg DPC eine gegenüber oraler Zufuhr deutlich erhöhte renale Ausscheidung; sie betrug in den ersten 24 Stunden ca. 25 % der Applikation, was weit unter den erwarteten Werten liegt. KLEINSCHMIDT (1980) der seinen Vpn 50 mg intravenös injizierte, fand eine Ausscheidungsquote von 17 %. Erstaunlich hoch sind dagegen die von RAVEUX (1969 a) bei Hunden nach intravenöser Gabe ermittelten renalen Ausscheidungsquoten von 60 % innerhalb 7 Stunden.
Im Gegensatz zu den Harnanalysen nach oraler Zufuhr - dort findet man fast kein unverändertes DPC und kein Nordiazepam - fanden wir nach intravenöser Applikation unter den extrahierten Harnbestandteilen hauptsächlich unverändertes DPC und Nordiazepam. Unverändertes DPC wurde vorwiegend in der 1. Harnfraktion gefunden. Der Anteil des DPC's betrug bei Berücksichtigung aller Harnfraktionen 63 %, der des Nordiazepams 23 % und der des Oxazepams 14 %. Dabei ist zu beachten, daß die DPC-Ausscheidung mit der Zeit stark abnimmt (ca. 95 % wurden aus der 1. Harnfraktion eliminiert) und die Oxazepamausscheidung deutlich zunimmt, so daß erst in der 3. Harnfraktion 80 % des gesamten Oxazepams eliminiert wurde. Siehe hierzu Abbildung 17 und 2. Nordiazepam wurde parallel zu DPC in absteigenden Mengen gefunden.
Mit abnehmendem pH-Wert des Urin und mit zunehmender Verweildauer in der Harnblase sinkt der Quotient aus DPC und Nordiazepam (Tabelle 8). Die Ursache hierfür liegt darin, daß ein großer Teil des Nordiazepams durch Dekarboxylierung in der Harnblase entsteht. Schon CHUN et al. (1977) vermutete diesen Zusammenhang. RAVEUX et al. (1969 a, 1969 b) behauptete nach Untersuchungen beim Hund und beim Menschen, daß beinahe das ganze aus dem Harn extrahierte Nordiazepam durch Dekarboxylierung aus DPC in der Blase entstanden sei. Keiner der vom Ver-

fasser der vorliegenden Arbeit durchgelesenen Aufsätze widersprach dieser Deutung. KLEINSCHMIDT (1980) fand nach intravenöser Gabe von 50 mg DPC ähnliche Verhältnisse (siehe Abbildung 17). Auch bei ihm waren DPC und Nordiazepam die Hauptausscheidungsprodukte, wobei parallel zu dieser Arbeit die Ausscheidung von DPC und Nordiazepam mit der Zeit abnahmen.(92% des gesamten DPC in Harnfraktion 1) und die von Oxazepam fortwährend anstieg. Die bei intravenöser Applikation festgestellten Verhältnisse erklären sich aus der Umgehung des sauren Magenmilieus.
Die höhere Ausscheidungsquote nach intravenöser Gabe (siehe oben) ist in der Hauptsache auf die rasche Ausscheidung von unverändertem DPC während der ersten Stunden zurückzuführen. Vermutlich ist nicht eine mangelnde Resorption nach oraler Zufuhr der Grund, denn SKUPIN et al. (1975 a) beschrieb eine zwar langsame, jedoch nahezu 100%ige renale Exkretion nach oraler Applikation. Nur bei erhöhten pH-Werten im Magen kommt es eventuell zu einer eindeutigen Resorptionsverminderung (ABRUZZO et al., 1977; SHADER et al., 1978). Seltsam hoch klingen da die von RAVEUX (1969 a) bei Hunden ermittelten Ausscheidungsraten von 60 % nach 7 Stunden bei intravenöser Applikation. Er fand aber schon nach oraler Gabe beim Menschen in Übereinstimmung mit ABRUZZO et al. (1977) erheblich höhere Ausscheidungsquoten als z.B. STROHM (1979) oder KLEINSCHMIDT (1980).
Für die großen Unterschiede bei der Ausscheidung nach intravenöser Applikation läßt sich - wie schon oben erwähnt - keine eindeutige Erklärung finden.

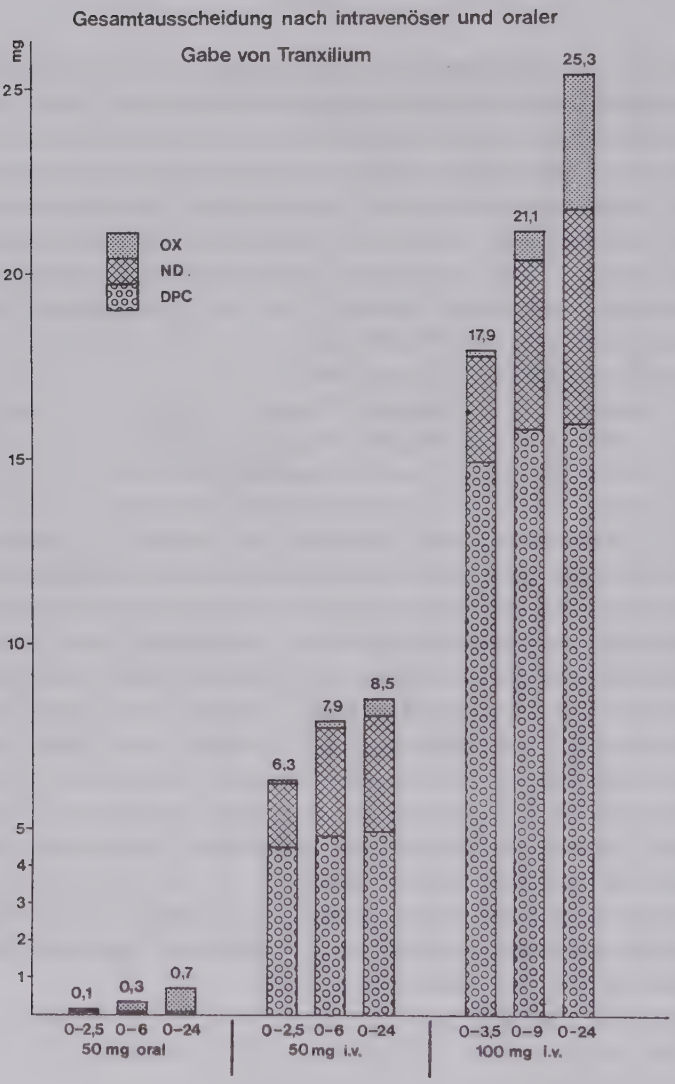


Abb. 17: Gegenüberstellung der renalen Ausscheidung von Dikalium-Chlorazepat (DPC), Nordiazepam (ND) und Oxazepam (OX) nach oraler (50 mg) bzw. intravenöser (50 mg, 100 mg) Gabe von Tranxilium^{R}. Alle Werte sind auf DPC-Äquivalente berechnet.

Bei den Messungen der Reaktionszeiten auf optische und akustische Signale zeigt sich wie schon bei NUSSER (1979), RIEDEL (1980) und KLEINSCHMIDT (1980), daß auf akustische Signale schneller als auf optische reagiert wird. Dafür könnten die drei ersten Glieder der folgenden Reaktionskette verantwortlich sein: Reizaufnahme -- Reizleitung -- zentrale Verarbeitung -- Reaktion.
Die Probanden zeigten nach intravenöser Gabe von 100 mg Dikalium-Chlorazepat eine deutlich verlängerte Reaktionszeit auf optische und akustische Signale. Die Reaktionsverzögerung war im 1. und 2. Retest am größten; sie betrug auf optische Signale maximal 38 ms (= 16%) und auf akustische Signale maximal 34 ms (= 22%).
Diese Verlängerung der Reaktionszeit nach intravenöser DPC-Gabe wird auch von KLEINSCHMIDT (1980) bestätigt. Er untersuchte bei ähnlichem Versuchsablauf an 7 Vpn die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nach intravenöser bzw. nach oraler Applikation von jeweils 50 mg DPC. Er fand nach intravenöser Applikation auf optische Signale eine Reaktionszeitverlängerung um 17 ms auf akustische Signale um 33 ms. Die höchsten Werte auf optische Signale wurden bei ihm - wie auch in dieser Arbeit - nach 0,5 und 3 Stunden, die höchsten auf akustische Signale nach 0,5 Stunden gemessen. Nach oraler Gabe fand er eine deutlichere Reaktionszeitverlängerung (um ca 80 ms), die erst nach 3 Stunden ihren Maximalwert erreichte.
Die verlängerte Reaktionszeit ist wahrscheinlich ein Summationseffekt aus verschiedenen Einzelwirkungen. Bekannt ist die dämpfende Wirkung der Benzodiazepine auf das limbische System (BÜCH et al. 1977, HAASE 1977). Das limbische System beeinflußt Aufmerksamkeit und Grundstimmung eines Individuums (KAESER 1979). Durch Querverbindungen kann vom limbischen System aus auch das Aktivationszentrum der Formatio reticularis beeinflußt werden (HLEULER 1979). Nach SPOERRI (1975) bewirkt eine Dämpfung der Formatio reticularis eine Abnahme der Vigilanz. SCHÖNHÖFER (1979), HAASE (1977) und WELLHÖNER (1976) beschrieben eine hemmende Wirkung auf Zwischenneuronen im

Rückenmark und in höheren Abschnitten des ZNS.
Die bei KLEINSCHMIDT (1980) nach intravenöser Gabe wesentlich geringer ausgefallene Verlängerung der Reaktionszeit ist sicher hauptsächlich in der unterschiedlichen (parenteral verabreichten) Dosis zu suchen.

Beim Leistungsprüfgerät zeigt sich eine deutliche Leistungseinbuße um 29 bei den "richtigen Reaktionen", was einer Leistungsminderung um ungefähr 12 % entspricht. Nach 3 Stunden hat bei diesem Programm bei 4 Vpn schon wieder eine Restitution der Leistungsfähigkeit eingesetzt; sie ist nach 24 Stunden fast vollständig. Nach 48 Stunden werden um beinahe 5 % höhere Werte als im Leertest erreicht. Diese Leistungssteigerung muß - trotz umfangreicher Vorübungen - als Lerneffekt betrachtet werden. Ein Lernzuwachs am LPG fand sich auch bei früheren Arbeiten (NUSSER 1979, RIEDEL 1980, KLEINSCHMIDT 1980). Eine schnellere Ermüdung wie sie bei NUSSER (1979) als ungleich stärkere Leistungsabnahme in der 2. Teilzeit (4. bis 6. Minute) nach oraler Gabe von 20 mg Tranxilium^{R} am LPG auftrat, konnte in dieser Studie nicht ermittelt werden. Es zeigte sich auch keine aussagekräftige Veränderung des prozentualen Anteils der falschen Antworten, welche durch eine größere Risikobereitschaft hervorgerufen werden könnte.
Auffällig ist, daß beim LPG im Vergleich zum R-Gerät ein prozentual geringerer Leistungsabfall gemessen wurde; KLEINSCHMIDT (1980) fand nach intravenöser Applikation von 50 mg DPC am LPG überhaupt keinen Leistungsverlust; nach oraler Zufuhr des Medikaments waren die Leistungseinbußen - wie schon am R-Gerät - höher als in der vorliegenden Arbeit. Die geringere Leistungsabnahme am LPG könnte ein Indiz dafür sein, daß bei Tranxilium zwar eine Verzögerung der Reizaufnahme und der Reizleitung, aber eine verhältnismäßig geringe Verzögerung bei der zentralen Verarbeitung eintrat. Der sedative Effekt des Tranxilium^{R} würde somit die intellektuelle Fähigkeit verhältnismäßig wenig einschränken.

Beim R_2-Programm am D-Gerät kommt es wie beim LPG-Gerät zu einem Leistungsabfall bei den richtigen Reaktionen, der mit ca. 11 % schon im 1. Retest seinen Maximalwert erreichte. Es konnte auch keine durch das Medikament bedingte Zu- oder Abnahme bei den falschen Reaktionen festgestellt werden. Bei KLEINSCHMIDT (1980) war die Leistungsminderung nach intravenöser Applikation von 50 mg DPC mit je 3 % im 1. und 2. Retest dagegen diskret ausgefallen. Der unterschiedliche Leistungsabfall an diesem Gerät ist auch hier sicher in der unterschiedlichen Dosis begründet. Nach oraler Zufuhr des Medikaments fand sich bei KLEINSCHMIDT jedoch ein erheblich größerer Leistungsabfall, der beinahe so groß war wie nach intravenöser Applikation von 100 mg DPC. Abb. 18 zeigt eine Gegenüberstellung der Auswirkungen nach intravenöser (50 mg, 100 mg) und nach oraler (50 mg) Applikation. Es zeigt sich auch beim R_2-Programm, daß die Leistungseinbuße bei komplexerer Aufgabenstellung prozentual geringer ist als bei einfacheren monoton wiederkehrenden Aufgaben wie dies beim R-Gerät der Fall ist.
Auch beim D_3-Programm zeigte sich ein deutlicher Leistungsabfall, der nach 3 Stunden am größten war. Nach 24 Stunden wurden von allen Vpn die Ausgangswerte fast wieder erreicht und nach 48 Stunden wurden sie von jeder Vp übertroffen, wobei ein Lerneffekt sicher die größte Rolle spielt. Dosisabhängig waren die Leistungseinbußen bei KLEINSCHMIDT (1980) nach intravenöser Gabe geringer. Nach oraler Applikation von 50 mg DPC zeigte sich beim D_3-Programm eine relativ geringe Leistungsminderung; die Werte lagen deutlich unter den nach intravenöser Applikation von 100 mg DPC ermittelten, jedoch noch über denen nach intravenöser Gabe von 50 mg.
Bei genauerer Betrachtung stellt man fest, daß zwar die Anzahl der richtig beantworteten Signale um maximal 45 % zurück ging, gleichzeitig nahm jedoch die Anzahl der verspätet beantworteten Signale stark zu, so daß die Summe aus richtig und verspätet beantworteten Signalen nur leicht (um ca. 9 %) abnahm. Die Anzahl der falsch beantworteten Signale erfuhr keine große Veränderung. Auffällig ist, daß es bei diesem Programm

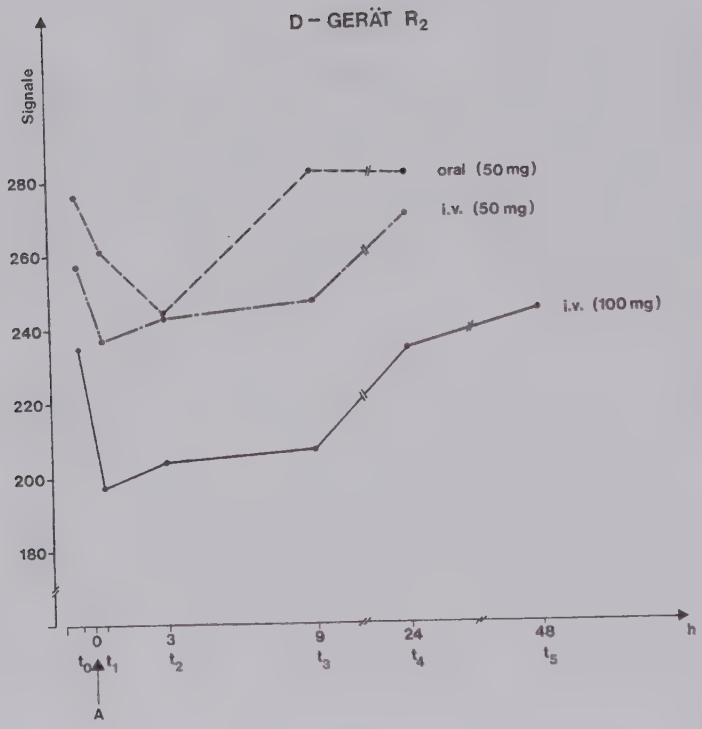


Abb. 18: Gegenüberstellung der Leistungseinbußen beim R_2 - Programm nach oraler (50 mg) bzw. intravenöser (50 mg, 100 mg) Gabe von Tranxilium®. A = Applikationszeitpunkt

auch unter Medikamentenwirkung zu keiner deutlichen Dekompensation kam. Die Anzahl der ausgelassenen Signale nahm zwar zu, jedoch wurden nie mehr als 18 Signale ausgelassen (2. Retest). Die Ergebnisse am D_3-Programm können wie folgt erklärt werden: Bei Programm D_3 stehen für die Beantwortung eines Signals 0,64 Sekunden zur Verfügung. Schon zur Beantwortung immer wiederkehrender gleicher optischer Reize (R-Gerät) wurden ohne Medikamentenwirkung im Median 0,233 Sekunden gebraucht. Für die Beantwortung der ständig wechselnden Signale beim D_3-Programm ist jedoch erheblich mehr Zeit erforderlich, die ohne Sedation in den meisten Fällen für die rechtzeitige Beantwortung der Signale gerade noch ausreichte. Durch den sedierenden Effekt kommt es zu einer Verzögerung bei der Beantwortung, so daß die Antworttasten häufig erst während der Darbietung des nächsten Signals gedrückt wurden. Beachtlich ist, daß durch das Medikament die "Streßfestigkeit" und die Reaktionssicherheit kaum beeinflußt wurden und es somit nur zu leichten Dekompensationen kam.

Die Untersuchung der Herzfrequenz ergab keine eindeutige medikamentenbedingte Änderung bei den Ruhewerten. Unter Belastung (Programm D_3) stieg die Herzfrequenz unter Medikamentenwirkung deutlich weniger an (nur um ca. 10 Schläge pro Minute) als beim Leerwert (21 Schläge pro Minute). Der geringe Einfluß von DPC auf die Herzfrequenz, der sich aus den kaum veränderten Ruhewerten ableiten läßt, stimmt mit den von FREYBERGER et al. (1974) berichteten Ergebnissen überein. Auch COPER (1977) schrieb, es gebe keine direkten Wirkungen der Benzodiazepine auf das vegetative Nervensystem.
Der unter DPC-Wirkung geringere Anstieg der Herzfrequenz bei Belastung könnte indirekt entstanden sein, z.B. durch eine emotionellen Streß abschirmende Wirkung des Medikaments. Die erhebliche Belastung des Programms D_3 wird somit von den Probanden weniger streßhaft empfunden und konsekutiv kommt es zu einer geringeren Sympathikusaktivierung. Diese Deutung steht auch mit den hautgalvanischen und den mit Hilfe der Fragebogen ermittelten Ergebnissen in Übereinstimmung.

In einer Abschirmung von emotionalem Streß sieht auch LINKE (1977) einen Therapieerfolg bei der Prophylaxe und Therapie des Angina-pectoris-Anfalls mittels Valium. Auch KLEINSCHMIDT (1980) fand bei den Ruhewerten sowohl nach oraler als auch nach parenteraler Gabe nur sehr diskrete (6/min und 4/min) Abnahmen der Herzfrequenz. Bei den Belastungswerten (Programm D_3) zeigten sich bei ihm unterschiedliche Ergebnisse. Während sich nach intravenöser Applikation der Frequenzanstieg durch das Medikament geringfügig verminderte, war nach oraler Zufuhr bei Beginn des D_3-Programms eher ein - im Vergleich zu den Leerversuchen - erhöhter Frequenzanstieg beobachtbar. Bei KLEINSCHMIDT (1980) sind jedoch die Veränderungen statistisch nicht signifikant.
Eine Änderung der Herzfrequenz in Abhängigkeit von der psychischen Aktivität fand schon BARTENWERFER (1960 und 1963). Er ließ seine Versuchspersonen solche Tätigkeiten ausführen, die keine physische Belastung darstellten und stellte dabei fest, daß bei größerer psychischer Belastung die Herzfrequenz zunahm.

Bei den diastolischen Blutdruckwerten kann sowohl bei den Ruhe- als auch bei den Belastungswerten keine eventuell durch DPC bedingte Veränderung festgestellt werden.
Die sowohl in Ruhe als auch bei Belastung deutliche Abnahme der systolischen Blutdruckwerte kann theoretisch zwei Ursachen haben. Sie kann entweder durch eine Abnahme des peripheren Widerstandes oder durch Erniedrigung des Herz-Minuten-Volumens verursacht sein. Vermutlich entsteht die Amplitudenabnahme vorwiegend durch eine Abnahme des Schlagvolumens, denn bei einer Abnahme des peripheren Widerstandes müßte - bei leichter Abnahme der Herzfrequenz - nicht nur der systolische, sondern auch der diastolische Blutdruck abnehmen (SIEGENTHALER et al., 1979). Ein zusätzlicher geringer Einfluß auf den Blutdruck infolge einer Änderung des peripheren Widerstandes, z.B. hervorgerufen durch eine muskelrelaxierende Wirkung von DPC, kann nicht ausgeschlossen werden. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den von SKUPIN et al. (1975 b) ermittel-

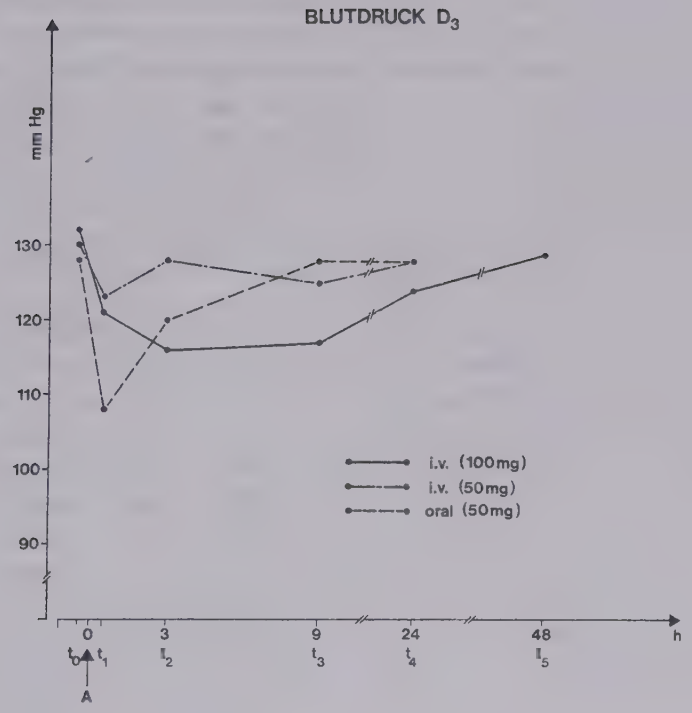


Abb. 19: Gegenüberstellung der systolischen Blutdruckwerte (Belastungswerte bei Programm D_3) nach oraler (50 mg) bzw. intravenöser (50 mg, 100 mg) Gabe von Tranxilium^R.
A = Applikationszeitpunkt

ten Werten, die keine Nebenwirkungen auf Blutdruck und Herzfrequenz feststellten. KLEINSCHMIDT (1980) fand bei den Ruhewerten ebenfalls nur eine diskrete Abnahme des systolischen Blutdrucks bei etwa gleichbleibenden diastolischen Werten. Bei den Belastungswerten konnte er nach intravenöser Applikation geringfügige und nach oraler Applikation stärkere Unterschiede bei den systolischen Blutdruckwerten feststellen. Siehe hierzu die vergleichende Darstellung in Abb. 19.

Eine Atemdepression wie sie von LINDEN (1977) und SCHÖNHÖFER (1979) bei sehr hoher Dosierung von Benzodiazepinen beschrieben wurde, konnte in dieser Untersuchung mit Dikalium-Chlorazepat nicht festgestellt werden. Auch zeigten sich weder nach oraler noch nach intravenöser Applikation eindeutige Einflüsse auf die Atemfrequenz.

Die Zahl der Spontanfluktuationen erhöht sich bei zentraler Aktivierung und der Grundwiderstand sinkt bei Belastung ab; er ist während des Schlafs besonders hoch (EDELBERG, 1972; BECKER-CARUS, 1979). Auch bei dieser Studie wurde jeweils bei Beginn des D_3-Programms ein deutlicher Anstieg der Spontanfluktuationen registriert. Dieser Anstieg fiel bei allen Versuchspersonen nach Medikamentenapplikation geringer aus. Dies weist darauf hin, daß dasselbe Programm nach Medikamentengabe im Vergleich zu vorher eine geringere Aktivationssteigerung hervorruft. Außerdem zeigt sich unter der Einwirkung des Medikamentes auch eine Abnahme der Ruhe-Aktivität. Die in den ersten Retests beobachteten geringeren Abnahmen des Grundwiderstandes (≙ EDR) deuten ebenfalls auf eine subjektiv schwächer empfundene Streßwirkung bei Programm D_3 hin. Vergleiche mit den von KLEINSCHMIDT (1980) ermittelten Ergebnissen sind bei den Hautwiderstandsmessungen kaum möglich, da dort die Einzelwerte zu stark schwanken.

In der vorliegenden Arbeit sollten auch die durch das Pharmakon hervorgerufenen Einflüsse auf die subjektive Befindlichkeit erfaßt werden. Entsprechend dieser Problemstellung wurden den Probanden beim Leertest und während den 5 Retests

jeweils zwei Fragebogen vorgelegt.
Der Testscore nahm bei der Befindlichkeitsskala - nach Gabe des Pharmakons - anfangs bei allen Vpn ab; im 4. und 5. Retest wurden bei fünf der sechs Vpn Werte erreicht, die über dem Ausgangsniveau lagen. Es zeigte sich somit, daß durch die zunächst hohen Pharmakon-Serumspiegel die ursprünglich positive Befindlichkeit deutlich abnahm und später, bei relativ niedrigen Serumkonzentrationen die Befindlichkeit sogar noch positiver als ursprünglich war. Dies könnte folgenden Grund haben: Wegen der hohen Dosis wirken DPC und seine Metaboliten anfangs stark sedativ. Die so induzierte Müdigkeit wirkt sich aber negativ auf die Befindlichkeit aus. Bei niedrigeren Serumkonzentrationen kommen schwächere, ursprünglich von der sedativen Wirkung verdeckte Wirkkomponenten zum Vorschein, wie z.B. eine psychisch entspannende, anxiolytische Wirkung. Ein Anstieg des Testscore bei der Befindlichkeitsskala im 4. und 5. Retest kann aber auch dadurch zustande gekommen sein, daß die Vpn durch die schlafinduzierende Wirkung von DPC und seinen Metaboliten länger und tiefer geschlafen haben und deshalb roborierter als bei Versuchsbeginn waren.
Untersucht man genau, woher die einzelnen Punkte der Scorezunahme kommen, so werden die obigen Deutungsversuche bestätigt, denn es kam sowohl bei Gegensatzpaaren, die hauptsächlich die körperliche Fitness, als auch bei solchen, die eine Anxiolyse beschreiben zu Score-Erhöhung. Häufiger stiegen jedoch die Werte bei Eigenschaftspaaren, die eine Zunahme der Fitness widerspiegeln.

Diese Tendenz zeigt sich auch - in unterschiedlicher Ausprägung - in den verschiedenen von HEIMANN (1969) definierten Stimmungskategorien des Polaritätsprofils. Mit Ausnahme der "Affektiven Erregung", die nach initialer Abnahme über den ganzen Versuch etwa konstant bleibt, kam es bei allen übrigen Stimmungskategorien zunächst zu einem Score-Abfall, danach aber zu einem Anstieg, so daß es bei einigen Stimmungskategorien bis zum 4. und 5. Retest zu einem Score-Anstieg über das Ausgangsniveau kam. Der Anstieg war bei der "Aktionsbereitschaft" am deutlichsten.

Auch aus den Ergebnissen des Polaritätsprofils wird deutlich, daß es nach Applikation des Pharmakons zu einer ausgeprägten Sedation kommt. Diese verdeckt alle eventuell sonst noch vorhandenen Wirkkomponenten und führt bei allen Stimmungskategorien zu einer Abnahme des Score's. Die im Vergleich zu den übrigen Stimmungskategorien relativ großen Einflüsse auf die "Aktionsbereitschaft" und die "Zielgerichtete Aktivität" bestätigen die Annahme, daß die initiale Änderung hauptsächlich Folge der sedativen Wirkkomponente ist. Daß diese Wirkkomponente sich auch in den übrigen Stimmungskategorien niederschlägt liegt nahe. Wie schon bei der Befindlichkeitsskala beschrieben, lassen sich die im 4. und 5. Retest erhaltenen höheren Score-Werte teilweise als zusätzliche, psychisch entspannende und anxiolytische Wirkung interpretieren.
Die initiale Abnahme des Testscore bei der "Affektiven Erregung" kann man als dämpfende Wirkung des Pharmakons erklären, die bis Versuchsende anhält. Der hier vorgefundene Verlauf mit fehlendem Anstieg gegen Versuchsende könnte jedoch auch so erklärt werden, daß vor Versuchsbeginn eine gewisse Erwartungsspannung vorhanden war, die sich dann - nachdem durch das Pharmakon nichts besonderes eingetreten war - gelegt hat.

Ein ähnliches Wirkungsprofil des Tranxiliums wurde auch von vielen anderen Autoren gefunden. So fanden z.B. SKUPIN et al. (1975 a) einen deutlichen anxiolytischen und vegetativ-stabilisierenden Effekt des Tranxiliums^{R}. Sie behandelten 240 Patienten mit psychovegetativen Störungen ambulant oder stationär mit Dikalium-Chlorazepat allein oder in Kombination mit Clomipramin und Dihydroergotamintartrat.
Auch BENTEL et al. (1978) berichteten von einer anxiolytischen Wirkung des Dikalium-Chlorazepats. Sie tharapierten im Rahmen einer Multicenter-Studie 1027 Patienten mit psychovegetativen Allgemeinstörungen mit einer abendlichen Einmaldosis von 20 mg Dikalium-Chlorazepat über einen Zeitraum von 3 Wochen. Es beteiligten sich 66 Allgemeinmediziner und 26 Fachärzte.
POKORNY (1975) setzte Dikalium-Chlorazepat im Rahmen der prä-

operativen Medikation ein. Er verabreichte 30 Patienten am Abend vor der Operation 20 mg DPC zur Schlafinduktion. Die Morgenmedikation betrug 10 mg per os. Vor der eigentlichen Prämedikation wurden mit Hilfe eines Fragebogens die Schlafqualität und eventuell vorhandene Angstgefühle erfaßt. Es zeigte sich, daß sowohl Schlafinduktion und Schlafqualität als auch die anxiolytische Wirkung sehr gut waren.
Die auch in dieser Untersuchung festgestellte, bei den Ergebnissen berichtete (3.7) gute schlaffördernde bzw. schlafbahnende Wirkung des Tranxiliums^{R} beschrieben auch schon SKUPIN ét al. (1975 b), FREYBERGER et al. (1974) und HAASE (1977). HAASE sprach jedoch von einer - im Vergleich zu Valium - relativ schwachen sedativ-schlafbahnenden Wirkung, weshalb Tranxilium bevorzugt auch als "Tagestranquilizer" zur ambulanten Behandlung berufstätiger Patienten eingesetzt werden könne.
Wie schon berichtet, kam es bei Vp V zu sehr unangenehmen Schwindelerscheinungen. Dies scheint bei dieser sehr hohen Dosierung kein Ausnahmebefund zu sein, denn auch LAST (1972) stellte in einer Studie, bei der 200 asylierte und ambulante Patienten beiderlei Geschlechts bis zu drei Monaten mit DPC behandelt wurden fest, daß bei Überschreitung einer Tagesdosis von 30 mg die Schwindelerscheinungen signifikant zunahmen. Wurden 40 bis 60 mg täglich gegeben, so klagten bereits 18 % aller Patienten über Schwindelgefühle.

Vergleicht man die Auswirkungen des Medikaments nach oraler (50 mg) bzw. nach intravenöser Gabe (50 mg, 100 mg) von DPC, so zeigt sich übereinstimmend bei allen gemessenen pharmakodynamischen Parametern eine relativ geringe Beeinflussung nach intravenöser Gabe von 50 mg DPC. Nach intravenöser Gabe von 100 mg DPC sind die gemessenen Veränderungen bei allen Parametern entsprechend größer. Erstaunlich hoch sind die Veränderungen nach oraler Zufuhr von 50 mg DPC. Sie sind beim R-Gerät, beim LPG-Gerät und bei den Fragebogen größer, beim D-Gerät jedoch geringer als nach intravenöser Applikation von 100 mg DPC.

Die maximalen Veränderungen wurden entweder im 1. oder im 2. Retest erreicht. Interessant ist dabei, daß nach intravenöser Applikation die Veränderungsmaxima häufiger schon im 1. Retest als im 2. Retest erreicht wurden; nach oraler Gabe wurden sie jedoch meist erst im 2. Retest erreicht. Ursache dafür ist vermutlich der nur langsame Anstieg der Nordiazepam-Serumkonzentration nach oraler Gabe.

Bei dem Versuch einer Zuordnung der gemessenen pharmakodynamischen Parameter zu den ermittelten Serumkonzentrationen stößt man auf einige Schwierigkeiten. Es ist zunächst nicht verständlich, weshalb nach oraler Applikation - trotz zum Teil niedrigerer Nordiazepam-Serumkonzentration und fehlendem DPC im Serum - erheblich größere Auswirkungen auftreten als nach intravenöser Gabe von 50 mg DPC. Ja, es zeigen sich nach oraler Zufuhr von 50 mg DPC oft noch deutlichere Auswirkungen als nach intravenöser Gabe von 100 mg DPC, obwohl hier eine ungefähr doppelt so hohe Nordiazepam und außerdem eine hohe DPC-Serumkonzentration als Ursache vorhanden waren.

Man muß also annehmen, daß DPC die Wirkung von Nordiazepam antagonisieren kann. Dies könnte durch eine Verdrängung des Nordiazepam durch DPC am Wirkort verursacht werden, falls DPC überhaupt keine oder nur eine geringe intrinsic activity besitzt. Eine derartige kompetitive Hemmung findet man z.B. auch bei den Morphinantagonisten (WELLHÖNER, 1976). Denkbar wäre aber auch ein nicht-kompetitiver Antagonismus, bei dem z.B. die spezifische Stereostruktur des Rezeptors verändert wird (KUSCHINSKY, 1978).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden experimentellen Studie bestand darin, die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Dikalium-Chlorazepat nach intravenöser Applikation zu untersuchen.
Zu diesem Zweck wurde einer Probandengruppe von sechs männlichen Versuchspersonen, im Alter zwischen 22 und 39 Jahren, einmalig 100 mg DPC intravenös injiziert.
Die Untersuchung fand im Retest-Verfahren statt. Zur Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen im Serum wurden innerhalb von 48 Stunden 9 Blutproben entnommen. Zur Überprüfung der Ausscheidung wurde über 24 Stunden in 3 Fraktionen der Harn gesammelt.
Die Leistungsfähigkeit wurde bestimmt durch:

Wiener Reaktionsgerät
Leistungsprüfgerät
Wiener Determinationsgerät.

Zur psychovegetativen Abklärung wurden während des D_3-Programms Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck und Hautwiderstand fortlaufend gemessen.
Die psychische Befindlichkeit wurde mittels zweier Fragebogen (Polaritätsprofil, Befindlichkeits-Skala) objektiviert.
Die Serumanalysen erbrachten, daß wider erwarten nicht nur bei DPC, sondern auch bei Nordiazepam schon in der ersten Probe maximale Konzentrationen vorhanden waren. DPC muß sich beinahe augenblicklich zur Hälfte durch Dekarboxylierung in Nordiazepam umgewandelt haben. Die Serumkonzentrationen fielen sowohl bei DPC als auch bei Nordiazepam anfangs schnell, später langsamer ab.
Renal ausgeschieden wurden im Beobachtungszeitraum 25 % der zugeführten Dosis, wobei 63 % davon als DPC, 23 % als Nordiazepam und 14 % als Oxazepam ausgeschieden wurde. DPC und Nordiazepam wurden hauptsächlich aus der 1. Harnfraktion isoliert, Oxazepam vorwiegend aus der letzten.
Bei den pharmakodynamischen Parameter zeigte sich ein übereinstimmendes Bild. Die medikamentenbedingten Auswirkungen began-

nen unmittelbar nach Applikation, sie hatten ihren Höchstwert nach ungefähr 1 bis 3 Stunden und konnten nach 24 Stunden nicht mehr nachgewiesen werden.
Die Reaktionszeiten waren um maximal 17 % verlängert. Auch Dauer- und Höchstleistungsvermögen erfuhren einen Einbruch von ca 12 %.
Beim D-Gerät, das die Reaktionssicherheit und Schnelligkeit bei Reizsituationen mit Streßbelastung mißt, wurde ebenfalls eine Leistungsminderung um ca 15 % deutlich.
Die Messung der vegetativen Parameter erbrachte geringgradigere Beeinflussungen. Bei der Herzfrequenz fiel neben einer minimalen Abnahme bei den Ruhewerten ein um 10 Schläge pro Minute verminderter Anstieg bei psychophysischer Belastung auf.
Die Atemfrequenz unterlag in Ruhe und bei Belastung größeren Schwankungen. Eine durch das Medikament bedingte Atemdepression war nicht meßbar.
Der systolische Blutdruck nahm sowohl in Ruhe als auch bei Belastung ab; der diastolische Blutdruck blieb unverändert.
Die Hautwiderstandsmessungen ergaben eine Abnahme gegenüber den Leerwerten; besonders eindrucksvoll war dies bei den Spontanfluktuationen.

Die Auswertung der Fragebogen erbrachte eine starke Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit durch das Pharmakon, die sich nach Applikation vor allem als Sedation äußerte. Nach ungefähr 24 Stunden trat auch eine anxiolytische sowie eine stimmungshebende Wirkkomponente auf. Sie wurden kurz nach Applikation vermutlich von der stärkeren sedativen Wirkung verdeckt.
Bei einzelnen Versuchspersonen wurden muskelrelaxierende Wirkungen und mnestische Störungen beobachtet.

Symbolerklärungen - Abkürzungen

DPC = Dikalium-Chlorazepat
ND = Nordiazepam
Ox = Oxazepam

Vp (Vpn) = Versuchsperson (en)

R-Gerät = Wiener Reaktionsgerät
LPG-Gerät = Leistungsprüfgerät
D-Gerät = Wiener Determinationsgerät

GZ, RR, VR, FR = gesamte, richtige, verspätete, falsche Reaktionen

HF = Herzfrequenz
AF = Atemfrequenz
BS, BD = systolischer, diastolischer Blutdruck
HW = Hautwiderstand
SF = Spontanfluktuationen
EDR = Elektrodermale Reaktion

BE = Blutentnahme
Hf = Harnfraktion
A = Applikationszeitpunkt

t_x (x = 0 ... 5) = Zeitpunkte für die Testdurchgänge
t_v = 2 Minuten vor Beginn des Programmes D_3
t_m = Durchschnittswerte während Programm D_3
t_n = 4 Minuten nach Ende von Programm D_3

N = Anzahl der für die Medianwertbildung dienenden Einzelwerte

Signifikanzangaben:

p = Wahrscheinlichkeit für das Eintreten bestimmter Ereignisse

= p = 0,05 (p = 0,10) Niveau der Zunahme

= p = 0,05 (p = 0,10) Niveau der Abnahme

Vp		BE 1 1′	BE 2 15′	BE 3 30′	BE 4 1h	BE 5 2h	BE 6 6h	BE 7 9h	BE 8 24h	BE 9 48h
I	a	3,71	1,60	1,08	0,88	0,72	0,59	0,56	0,46	0,33
	b	5,67	5,03	3,96	2,83	2,09	0,66	0,39	0,23	0,05
	c	8,50	7,55	5,93	4,25	3,13	0,99	0,58	0,34	0,08
II	a	8,97	2,98	1,88	1,77	1,34	1,01	0,98	0,68	0,52
	b	8,75	5,27	4,74	3,43	2,45	0,80	0,47	0,08	0,05
	c	13,12	7,90	7,11	5,18	3,68	1,19	0,71	0,11	0,08
III	a	5,94	4,02	2,65	1,70	1,48	0,93	0,92	0,48	0,47
	b	5,76	6,40	5,26	3,38	2,76	0,86	0,48	0,07	0,05
	c	8,64	9,60	7,89	5,08	4,15	1,28	0,72	0,11	0,08
IV	a	6,62	2,34	1,51	1,18	1,00	0,64	0,71	0,58	0,32
	b	7,46	5,82	4,50	3,11	2,24	0,59	0,35	0,07	0,05
	c	11,19	8,73	6,76	4,67	3,36	0,89	0,53	0,11	0,08
V	a	8,46	3,28	2,19	1,77	1,58	1,12	0,82	0,50	0,40
	b	8,59	5,87	5,04	3,19	2,19	0,75	0,30	0,05	-
	c	12,88	8,80	7,56	4,78	3,29	1,12	0,45	0,08	-
VI	a	6,12	1,76	1,46	1,12	1,02	0,76	0,81	0,66	0,45
	b	7,37	5,48	4,86	3,23	2,40	0,80	0,51	0,08	0,05
	c	11,05	8,22	7,28	4,84	3,59	1,20	0,76	0,13	0,08
M Q	a	6,37 ±1,2	2,66 ±0,7	1,70 ±0,3	1,44 ±0,3	1,18 ±0,2	0,84 ±0,2	0,81 ±0,1	0,54 ±0,1	0,43 ±0,1
M Q	c	11,12 ±2,1	8,48 ±0,4	7,20 ±0,4	4,81 ±0,2	3,47 ±0,2	1,16 ±0,1	0,65 ±0,1	0,11 ±0,0	0,08 ±0,0

Tabelle 4: Serumkonzentrationen (mg/l) von Nordiazepam (ND) und Dikalium-Chlorazepat (DPC) nach parenteraler Gabe von 100 mg Dikalium-Chlorazepat. (N = 6)
Einzelwerte, Mediane und mittlere Quartilsabstände

a Nordiazepam (ND)

b Dikalium-Chlorazepat (DPC) berechnet als ND

c Dikalium-Chlorazepat (b x 1,5)

Vp	Hf 1 0 - 3,5 h	Hf 2 3,5 - 9 h	Hf 3 9 - 24 h
I	300 (8)	470 (7)	520 (6)
II	165 (7)	255 (7)	510 (6,5)
III	250 (7)	290 (6,5)	530 (6)
IV	215 (8)	240 (7)	820 (7)
V		220 (6)	440 (6)
VI	135 (6)	195 (6)	600 (6)

Tabelle: 5 Harnvolumina (ml) und pH-Werte in Klammern nach parenteraler Gabe von 100 mg Dikalium-Chlorazepat.

Vp		Konzentration mg/l			Dosis mg		
		Hf 1	Hf 2	Hf 3	Hf 1	Hf 2	Hf 3
I	a	5,49	1,98	0,81	1,65	0,93	0,42
	b	52,70	3,18	0,11	15,81	1,49	0,06
	c	0,33	0,55	3,85	0,10	0,26	2,00
II	a	20,29	3,57	1,18	3,35	0,91	0,60
	b	60,75	2,80	1,28	10,02	0,71	0,65
	c	0,36	0,90	1,96	0,06	0,23	1,00
III	a	7,86	6,33	1,62	1,97	1,84	0,86
	b	59,23	2,60	0,11	14,81	0,75	0,06
	c	0,32	1,76	4,55	0,08	0,51	2,41
IV	a	8,30	4,50	0,65	1,79	1,08	0,53
	b	88,99	8,50	1,70	19,13	2,04	1,39
	c	0,74	1,63	2,10	0,16	0,39	1,72
V	a	26,15		2,27	5,75		1,00
	b	2,51		0,23	0,56		0,10
	c	1,91		10,84	0,42		4,77
VI	a	30,50	5,48	1,51	4,12	1,07	0,90
	b	39,26	1,24	0,14	5,30	0,24	0,09
	c	1,19	4,10	3,32	0,16	0,80	1,99
		Medianwerte und mittlere Quartilsabstände		a	1,97 ±0,78	1,07 ±7	0,60 ±16
				b	14,81 ±2,89	0,75 ±0,39	0,09 ±0,29
				c	0,10 ±0,04	0,39 ±0,12	1,99 ±0,14

Tabelle 6: Harnausscheidung von Nordiazepam (ND), Dikalium-Chlorazepat (DPC) und Oxazepam (Ox) nach parenteraler Gabe von 100 mg Dikalium-Chlorazepat (N = 6)
a) Nordiazepam
b) Dikalium-Chlorazepat
c) Oxazepam

Vp	Hf 1 0 - 3,5 h	Hf 2 3,5 - 9 h	Hf 3 9 - 24 h	Σ 0 - 24 h
I	18,43	3,26	3,55	25,24
II	15,13	2,40	2,98	20,51
III	17,88	4,24	4,80	26,92
IV	22,04	4,22	4,64	30,90
V	9,79		8,42	18,21
VI	11,71	2,99	4,29	18,99
$\tilde{x}$	17,88	3,26	4,29	25,24
	$\pm$1,65	$\pm$0,61	$\pm$0,54	$\pm$3,2

Tabelle: 7 Gesamte Harnausscheidung (Σ aus ND, DPC und Ox) in mg nach parenteraler Gabe von 100 mg Dikalium-Chlorazepat. Alle Mengen (ND, Ox) auf DPC umgerechnet. (N = 6)
Einzelwerte, Mediane, mittlere Quartilsabstände

Vp	$\frac{DPC}{ND}$		
	Hf 1	Hf 2	Hf 3
I	9,6 (8)	1,6 (7)	0,14 (6)
II	3,0 (7)	0,78 (7)	1,1 (6,5)
III	7,5 (7)	0,41 (6,5)	0,07 (6)
IV	10,7 (8)	1,89 (7)	2,56 (7)
V	0,01 (6)		0,01 (6)
VI	1,29 (6)	0,22 (6)	0,1 (6)

Tabelle: 8 Verhältnis von Dikalium-Chlorazepat zu Nordiazepam ($\frac{DPC}{ND}$) in den einzelnen Harnfraktionen. pH-Werte in Klammern.

Proband \ Test	I	II	III	IV	V	VI
I	250 (100)	254 (102)	271 (109)	265 (106)	239 (96)	230 (92)
II	266 (100)	309 (116)	307 (115)	311 (117)	241 (91)	250 (94)
III	233 (100)	280 (120)	290 (124)	264 (113)	239 (103)	221 (95)
IV	227 (100)	269 (119)	263 (116)	264 (116)	238 (105)	235 (104)
V	243 (100)	299 (123)	309 (127)		271 (112)	241 (99)
VI	215 (100)	224 (104)	261 (121)	234 (109)	234 (109)	235 (109)
Medianwerte und mittlere Quartilsabstände	233 ± 13,5 (100) (± 0)	269 ± 13 (116) (± 7,5)	271 ± 13,5 (116) (± 3)	264 ± 0,5 (113) (± 3,5)	239 ± 0,5 (103) (± 4,5)	235 ± 2,5 (95) (± 5)

Tabelle 9: Meßwerte der Reaktionszeiten (in ms) auf optische Signale am Wiener Reaktionsgerät zu den Zeiten $t_0 - t_5$.
Einzelwerte, Mediane, mittlere Quartilsabstände, (N = 6).
Die Prozentzahlen stehen in Klammern.

Test / Proband	I	II	III	IV	V	VI
I	193 (100)	212 (110)	205 (106)	212 (110)	194 (101)	185 (96)
II	204 (100)	249 (122)	259 (127)	230 (113)	197 (97)	189 (93)
III	190 (100)	239 (126)	227 (119)	191 (101)	179 (94)	174 (92)
IV	180 (100)	224 (124)	211 (117)	205 (114)	184 (102)	188 (104)
V	208 (100)	233 (112)	248 (119)		211 (101)	199 (96)
VI	160 (100)	173 (108)	194 (121)	171 (107)	184 (115)	161 (101)
Medianwerte und mittlere Quartilsabstände	190 ± 6,5 (100) (± 0)	224 ± 13,5 (122) (± 7)	211 ± 11 (119) (± 2)	205 ± 10,5 (113) (± 2)	184 ± 5 (101) (± 2,5)	185 ± 7 (96) (± 4)

Tabelle 10: Meßwerte der Reaktionszeiten (in ms) auf akustische Signale am Wiener Reaktionsgerät zu den Zeiten $t_0 - t_5$.
Einzelwerte, Mediane, mittlere Quartilsabstände, (N = 6).
Die Prozentzahlen stehen in Klammern.

Proband \ Test		I	II	III	IV	V	VI
I	GZ	313	304	310	308	309	320
	RR	309	297	306	305	299	317
II	GZ	246	213	235	231	269	264
	RR	232	210	230	224	258	248
III	GZ	255	225	236	246	268	267
	RR	249	220	231	243	262	260
IV	GZ	225	191	202	195	213	244
	RR	222	188	195	191	207	241
V	GZ	253	225	196		225	243
	RR	238	216	187		215	233
VI	GZ	298	273	269	253	287	310
	RR	292	263	262	246	284	300
Medianwerte und mittlere Quartilsabstände		255 ± 26	225 ± 30	236 ± 17	246 ± 11	269 ± 9,5	267 ± 23
		249 ± 30	220 ± 26,5	231 ± 16	243 ± 11	262 ± 13	260 ± 26

Tabelle 11: Anzahl der gesamten (GZ) und der richtigen Reaktionen (RR) am LPG-Gerät zu den Zeiten $t_0 - t_5$.
Einzelwerte, Medianwerte, mittlere Quartilsabstände, (N = 6).

Proband \ Test		I	II	III	IV	V	VI
I	GZ	100	97,1	99,0	98,4	98,7	102,2
	RR	98,7	94,9	97,8	97,4	95,5	101,3
II	GZ	100	86,6	95,5	93,9	109,3	107,3
	RR	94,3	85,4	93,5	91,1	104,9	100,8
III	GZ	100	88,2	92,5	96,5	105,1	104,7
	RR	97,6	86,3	90,6	95,3	102,7	102,0
IV	GZ	100	84,9	89,8	86,7	94,7	108,4
	RR	98,7	83,6	86,7	84,9	92,0	107,1
V	GZ	100	88,9	77,5		88,9	96,0
	RR	94,1	85,4	73,9		85,0	92,1
VI	GZ	100	91,6	90,3	84,9	96,3	104,0
	RR	98,0	88,3	87,9	82,6	95,3	100,7
Medianwerte und mittlere Quartilsabstände		100 ± 0	88,2 ± 2,5	92,5 ± 2,6	93,9 ± 4,9	98,7 ± 4,4	104,7 ± 1,6
		98,0 ± 0,5	86,3 ± 1,4	90,6 ± 2,8	91,1 ± 5,2	95,5 ± 3,7	101,3 ± 0,6

Tabelle 11 a: Prozentwerte beim LPG-Gerät.
Erreichte Gesamtzahl (GZ) der Reaktionen im Leertest = 100 %, (N = 6).

Proband \ Test		I	II	III	IV	V	VI
I	richtig	252	244	254	257	255	265
	falsch	1	1	1	3	1	1
II	richtig	219	197	203	200	231	239
	falsch	4	1	2	4	6	6
III	richtig	190	169	204	195	215	229
	falsch	2	0	0	3	4	2
IV	richtig	235	197	201	207	234	244
	falsch	4	8	8	6	7	11
V	richtig	202	180	165		198	210
	falsch	6	16	11		8	16
VI	richtig	247	219	223	220	247	284
	falsch	1	0	1	1	1	1
Medianwerte und mittlere Quartilsabstände		235 ± 14	197 ± 11	204 ± 10	207 ± 6,5	234 ± 8	244 ± 13
		2 ± 1,5	1 ± 0,5	1 ± 0,5	3 ± 0,5	4 ± 2,5	2 ± 2

Tabelle 12: Anzahl der richtigen und der falschen Reaktionen am D-Gerät (Programm R_2) zu den Zeiten t_0 - t_5. Einzelwerte, Medianwerte, mittlere Quartilsabstände, (N = 6).

Test / Proband	I	II	III	IV	V	VI
I	100	96,8	100,8	101,9	101,1	105,1
II	100	89,9	92,7	91,3	105,5	109,1
III	100	88,9	107,3	102,6	113,1	120,5
IV	100	83,8	85,5	88,1	99,5	103,8
V	100	89,1	81,7		98,0	104,0
VI	100	88,6	90,3	86,2	100,0	114,9
Medianwerte und mittlere Quartilsabstände	100 ± 0	88,9 ± 0,65	92,7 ± 5,2	91,3 ± 6,9	101,1 ± 3	109,1 ± 4,9

Tabelle 12 a: Prozentwerte beim R_2-Programm, Anzahl der richtigen Reaktionen im Leertest = 100 %. (N = 6).

Proband \ Test		I	II	III	IV	V	VI
I	richtig	169	155	117	168	161	172
	verspätet	11	25	58	12	18	5
	falsch	0	0	3	0	1	1
II	richtig	123	71	68	64	119	128
	verspätet	50	96	92	95	60	50
	falsch	2	4	2	7	1	2
III	richtig	109	75	98	80	106	125
	verspätet	61	92	71	81	64	51
	falsch	5	4	2	8	6	3
IV	richtig	116	56	53	78	105	121
	verspätet	63	109	113	96	68	57
	falsch	1	10	13	6	7	2
V	richtig	61	37	28		56	93
	verspätet	104	96	96		95	67
	falsch	11	32	38		26	20
VI	richtig	149	94	39	89	134	152
	verspätet	31	83	140	83	44	25
	falsch	0	2	1	5	2	3
Medianwerte und mittlere Quartilsabstände		123 ± 16 50 ± 15 2 ± 2	75 ± 11,5 92 ± 6,5 4 ± 1	68 ± 22,5 92 ± 21 2 ± 0,5	80 ± 7 83 ± 7 6 ± 1	119 ± 14 60 ± 9 2 ± 2,5	128 ± 14 50 ± 13 2 ±0,5

Tabelle 13: Anzahl der richtig, verspätet und falsch beantworteten Signale am D-Gerät (Programm D_3) zu den Zeiten t_0 - t_5.
Einzelwerte, Mediane, mittlere Quartilsabstände, (N = 6).

Proband \ Test		I	II	III	IV	V	VI
I	t_v	81	85	77	70	80	85
	t_m	97	96	89,5	90	96,5	101
	t_n	80	83	78	68	77	85
II	t_v	56	56	59	51	57	54
	t_m	69	70	70,2	68	77,5	78,5
	t_n	54	57	57	48	54	55
III	t_v	73	68	69	60	70	68
	t_m	82	76	77,2	69	89	89
	t_n	77	65	67	61	73	73
IV	t_v	68	66	68	69	69	73
	t_m	105,2	86,2	80,7	84,7	101	99
	t_n	68	65	66	67	69	74
V	t_v	79	78	74		76	69
	t_m	92,2	89	83,1		96,5	82,4
	t_n	80	73	70		80	68
VI	t_v	69	61	55	55	70	64
	t_m	90	75	72	70,7	90,2	88
	t_n	68	65	56	57	67	66
Medianwerte und mittlere Quartilsabstände		69 ± 2,5	66 ± 3,5	68 ± 4,5	60 ± 7	70 ± 0,5	68 ± 2,5
		90 ± 7,6	76 ± 5,6	77,2 ± 4,3	70,7 ± 7,8	90,2 ± 3,7	89 ± 5,5
		68 ± 4,5	65 ± 0	66 ± 5	61 ± 5	69 ± 3	73 ± 4

Tabelle 14: Herzfrequenzwerte vor (t_v), während (t_m) und nach (t_n) Programm D_3. Die Tests wurden zu den Zeiten t_0 - t_5 durchgeführt.
Einzelwerte, Mediane, mittlere Quartilsabstände, (N = 6).

Proband \ Test		I	II	III	IV	V	VI
I	t_v	5	8	11	12	12	12
	t_m	21,5	22,25	22,75	23,25	23,75	24,25
	t_n	7	12	8	11	6	7
II	t_v	11	8	8	5	8	6
	t_m	37,25	30,25	29	37,5	36,25	21,5
	t_n	8	7	8	4	6	2
III	t_v	10	8	8	12	14	8
	t_m	21,25	18,25	19,5	18	21	17
	t_n	7	14	5	14	14	12
IV	t_v	14	6	14	14	15	13
	t_m	27,75	22,25	22,75	24,25	24,75	26,75
	t_n	14	14	16	15	15	14
V	t_v	10	10	7		9	8
	t_m	22,75	19	13		15,75	15,25
	t_n	11	12	7		9	10
VI	t_v	11	6	6	10	14	6
	t_m	23	24,25	23,5	16,75	19,25	24,5
	t_n	10	3	6	13	5	9
Medianwerte und mittlere Quartilsabstände		11 ± 0,5 23 ± 3,1 8 ± 1,5	8 ± 1 22,25 ± 1 12 ± 3,5	8 ± 1,5 22,75 ± 0,4 8 ± 1	12 ± 1 23,25 ± 3,1 13 ± 1,5	14 ± 1 23,75 ± 1,9 6 ± 4	8 ± 3 24,25 ± 1,5 9 ± 2,5

Tabelle 15: Atemfrequenzwerte vor (t_v), während (t_m) und nach (t_n) Programm D_3. Die Tests wurden zu den Zeiten $t_0 - t_5$ durchgeführt.
Einzelwerte, Mediane, Mittlere Quartilsabstände, (N = 6).

Proband		Test I	II	III	IV	V	VI
I	t_v	120/65	100/80	105/70	120/70	120/70	120/70
	t_m	143/71	121/77	116/75	135/75	141/75	147/66
	t_n	125/70	115/70	100/70	105/70	130/80	130/70
II	t_v	105/70	105/60	90/60	95/60	95/70	105/70
	t_m	134/62	137/59	125/59	117/65	124/80	129/81
	t_n	100/55	110/60	100/60	100/70	95/65	110/70
III	t_v	110/65	100/60	105/80	110/80	105/75	115/80
	t_m	132/63	125/65	115/75	121/72	116/70	126/77
	t_n	110/60	105/65	95/70	105/70	105/70	115/80
IV	t_v	105/65	100/70	95/65	100/65	115/70	110/70
	t_m	125/69	112/66	107/67	111/75	130/66	124/75
	t_n	105/65	100/65	95/65	100/70	110/60	110/70
V	t_v	100/70	90/60	90/65		95/60	115/70
	t_m	120/77	120/69	116/74		119/77	122/80
	t_n	105/65	105/60	105/70		110/70	115/70
VI	t_v	110/70	95/60	95/65	95/60	90/60	105/60
	t_m	131/71	115/69	119/71	115/67	119/66	130/72
	t_n	105/70	100/70	100/65	95/60	85/60	105/60
Medianwerte und mittlere Quartilsabstände		110/65 ±2,5±2,5	100/60 ± 5± 5	95/65 ± 5 ±2,5	100/65 ± 7,5 ±5	105/70 ±10 ±0	110/70 ±5 ±0
		132/69 ±1,3±4,2	121/66 ±5±1,8	116/71 ±1,8 ±4	117/72 ± 3 ±4	124/70 ±5,6±4,4	129/75 ±2 ±2,5
		105/65 ±2,5 ±5	105/65 ±5 ±2,5	100/65 ±2,5±2,5	100/70 ±2,5 ±0	105/65 ±7,5 ±5	110/70 ±2,5 ±0

Tabelle 16: Systolische und diastolische Blutdruckwerte vor (t_v), während (t_m) und nach (t_n) Programm D_3. Die Tests wurden zu den Zeiten t_0 - t_5 durchgeführt.
Einzelwerte, Mediane, mittlere Quartilsabstände, (N = 6).

Proband \ Test		I	II	III	IV	V	VI
I	t_v	7	5	3	4	5	8
	t_m	19	13	11,5	19	17	16,5
	t_n	7	4	2	3	5	7
II	t_v	4	2	1	4	4	4
	t_m	17,5	11	14,5	9	14	14
	t_n	3	2	1	2	2	3
III	t_v	4	3	1	3	3	4
	t_m	17	15,5	13,5	12,5	18	19
	t_n	4	1	1	2	2	5
IV	t_v	5	2	3	3	4	7
	t_m	20	14	15,5	16	13,5	17,6
	t_n	6	1	3	4	4	8
V	t_v	5	2	3		5	6
	t_m	17,6	12	15		16,5	18,6
	t_n	6	1	4		6	7
VI	t_v	6	3	1	1	5	5
	t_m	18,6	15,5	10,3	12,4	15	18,2
	t_n	6	3	1	1	3	5
Medianwerte und mittlere Quartilsabstände		5 ± 1 18,6 ± 0,75 6 ± 1	3 ± 0,5 14 ± 1,25 2 ± 1	1 ± 1 13,5 ± 1,5 1 ± 0,5	3 ± 0,5 12,5 ± 1,8 2 ± 0,5	5 ± 0,5 15 ± 1,5 3 ± 1	5 ± 1,5 17,6 ± 0,85 5 ± 1

Tabelle 17: Spontanfluktuationen (1/min) vor (t_v), während (t_m) und nach (t_n) Programm D_3. Die Tests wurden zu den Zeiten t_0 - t_5 durchgeführt.
Einzelwerte, Medianwerte, mittlere Quartilsabstände, (N = 6).

Proband \ Test	I	II	III	IV	V	VI
I	62 (100)	44 (70,0)	38 (61,3)	55 (88,7)	48 (77,4)	40 (64,5)
II	85 (100)	19 (22,4)	60 (70,6)	50 (58,8)	70 (82,3)	25 (29,4)
III	17 (100)	13 (76,5)	7,5 (44,1)	15 (88,2)	15 (88,2)	17 (100)
IV	18 (100)	15 (83,3)	18 (100)	17 (94,4)	19 (105,6)	16 (88,9)
V	10 (100)	15 (150)	12,5 (125)		8,5 (85)	9,5 (95)
VI	18 (100)	25 (138,9)	20 (111,1)	16 (88,9)	39 (216,6)	18 (100)
Medianwerte und mittlere Quartilsabstände der %-Zahlen	100 ± 0	76,5 ± 6,6	70,6 ± 19,3	88,7 ± 0,3	88,2 ± 2,4	88,9 ± 17,7

Tabelle 18: Elektrodermale Reaktion (in kΩ) bei Beginn des Programms D_3.
Die Tests wurden zu den Zeiten t_0 - t_5 durchgeführt.
Einzelwerte, Medianwerte, mittlere Quartilsabstände, (N = 6).
Die Prozentzahlen stehen in Klammern.

Proband \ Test		I	II	III	IV	V	VI
I	t_v	225	75	98	222	294	163
	t_m	125	43,5	49	114	204	132
	t_n	170	75	80	176	264	142
II	t_v	248	143	205	250	230	162
	t_m	167	129	143	192	161	134,5
	t_n	250	140	190	202	197	150
III	t_v	46	43	21	68	67	38
	t_m	42,5	34	14,5	56	52	27
	t_n	48,5	44	22	64	66	37
VI	t_v	114	89	94	113	140	91
	t_m	99,4	70,8	74,5	66	118	73
	t_n	115	104	111	91	147	91
V	t_v	50	49	57		136	116
	t_m	40,4	34,8	46,2		125,2	106,5
	t_n	47	48,5	56		130	112
VI	t_v	97	72	62	121	130	131
	t_m	80	46,8	43,3	98	97	108
	t_n	113	75	59	110	118	111
Medianwerte und mittlere Quartilsabstände		114 ± 64	75 ±8,5	94 ±18	121 ±54,5	140 ±50	131 ±35,5
		99,4 ±22,5	46,8 ±13,6	49 ±15,6	98 ±24	118 ±32	108 ±29,5
		115 ±28,5	75 ±14,5	80 ±26	110 ±42,5	147 ±39,5	111 ±20,5

Tabelle 19: Grundwiderstand (in kΩ) vor (t_v), während (t_m) und nach (t_n) Programm D_3. Die Tests wurden zu den Zeiten t_0 - t_5 durchgeführt.
Einzelwerte, Medianwerte, mittlere Quartilsabstände, (N = 6).

Proband \ Test		I	II	III	IV	V	VI
I	1	2,17	1,50	2,33	1,50	2,83	2,67
	2	-1,00	-2,50	-2,75	-2,75	-3,00	-2,25
	3	1,67	1,83	2,50	1,50	2,67	2,33
II	1	2,17	-0,83	-0,17	0,00	2,50	2,67
	2	-0,25	-2,25	-1,75	-1,50	-2,50	-2,50
	3	2,00	0,33	1,17	0,83	2,17	2,33
III	1	1,67	-0,17	0,50	-0,17	0,67	1,83
	2	-1,75	-1,25	-0,75	-2,00	-1,25	-2,00
	3	1,67	0,50	0,17	0,17	1,83	1,50
IV	1	1,17	-0,50	-0,50	-0,83	1,83	1,50
	2	-1,25	-2,00	-2,00	-2,00	-2,00	-1,75
	3	1,00	0,67	-0,33	-0,17	1,17	1,00
V	1	2,00	1,17	-2,17		-2,17	2,00
	2	-1,00	-1,75	-1,75		-1,00	-2,00
	3	1,00	1,50	-0,66		-1,17	1,50
VI	1	1,50	1,17	0,33	1,33	2,00	1,67
	2	-0,50	-1,25	-1,25	-1,00	-1,25	-1,25
	3	1,50	1,17	1,17	1,67	1,33	1,67
Medianwerte und mittlere Quartils-abstände	1	1,67 ± 0,23	-0,17 ± 0,83	0,33 ± 0,33	0,00 ± 0,75	2,00 ± 0,33	1,83 ± 0,50
	2	-1,00 ± 0,37	-2,00 ± 0,50	-1,75 ± 0,37	-2,00 ± 0,25	-2,00 ± 0,62	-2,00 ± 0,25
	3	1,67 ± 0,08	0,67 ± 0,33	1,17 ± 0,50	0,83 ± 0,66	1,83 ± 0,42	1,67 ± 0,41

Tabelle 20: Polaritätsprofil mit den Stimmungskategorien:

1. Aktionsbereitschaft
2. Affektive Erregung
3. Kontaktfähigkeit

Die Fragebogen wurden zu den Zeiten t_0 - t_5 vorgelegt. Einzelwerte, Medianwerte, mittlere Quartilsabstände, (N = 6).

Proband	Test	I	II	III	IV	V	VI
I	4	1,38	1,88	2,38	1,25	2,75	2,50
	5	1,71	2,00	2,14	1,43	2,57	2,43
	6	0,50	0,75	1,00	0,25	1,50	1,00
II	4	1,63	-0,13	0,75	0,38	2,13	2,25
	5	2,00	-0,29	1,43	0,43	2,14	2,43
	6	-0,50	-1,25	-2,00	-1,50	0,50	0,50
III	4	0,75	0,38	-0,38	-0,13	1,38	1,38
	5	1,14	0,14	0,14	0,00	1,00	1,00
	6	1,00	-1,25	-1,25	-0,75	-0,25	0,75
IV	4	1,38	-0,13	-0,63	-0,50	1,38	1,25
	5	1,29	0,00	-0,14	-0,57	1,43	1,29
	6	1,00	-0,75	-1,00	-1,00	0,75	1,00
V	4	1,13	0,88	-1,50		-1,75	0,88
	5	0,00	0,14	-1,57		-1,29	0,14
	6	-1,00	-0,50	-1,75		-1,00	0,50
VI	4	1,38	1,13	0,25	1,50	1,50	1,75
	5	1,71	1,43	0,14	1,14	1,71	1,57
	6	-0,50	0,00	-2,00	-0,25	0,25	0,25
Medianwerte und mittlere Quartilsabstände	4	1,38 ± 0,0	0,38 ± 0,63	0,25 ± 0,56	0,38 ± 0,69	1,50 ± 0,37	1,75 ± 0,56
	5	1,71 ± 0,21	0,14 ± 0,71	0,14 ± 0,64	0,43 ± 0,57	1,71 ± 0,35	1,57 ± 0,57
	6	0,50 ± 0,75	-0,75 ± 0,62	-1,25 ± 0,50	-0,75 ± 0,37	0,50 ± 0,25	0,75 ± 0,25

Tabelle 20 a: Polaritätsprofil mit den Stimmungskategorien:

4 Positive Stimmung
5 Übereinstimmung mit der Umwelt
6 Zielgerichtete Aktivität

Die Fragebogen wurden zu den Zeiten t_0 - t_5 vorgelegt.
Einzelwerte, Medianwerte, mittlere Quartilsabstände, (N = 6).

Test / Proband	I	II	III	IV	V	VI
I	50	48	54	46	54	54
II	53	40	36	36	55	55
III	44	41	30	30	47	53
IV	40	27	23	22	48	50
V	41	38	8	-	10	39
VI	47	46	44	48	50	52
Medianwerte und mittlere Quartilsabstände	47 ±3	41 ±3	36 ±7	36 ±8	50 ±3	53 ±1

Tabelle 21: Befindlichkeits-Skala

Die Fragebogen wurden zu den Zeiten t_0 - t_5 vorgelegt.

Einzelwerte, Medianwerte, mittlere Quartilsabstände, (N = 6).

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ABRUZZO, C.W., M.A. BROOKS, S. COTLER, S.A. KAPLAN: Differential Pulse Polarographic Assay Procedure and in Vitro Biopharmaceutical Properties of Dipotassium Clorazepate.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 4, 29-41 (1976)

ABRUZZO, C.W., T. MACASIEB, R. WEINFELD, J.A. RIDERS, S.A. KAPLAN: Changes in the Oral Absorption Characteristics in Man of Dipotassium Clorazepate at Normal and Elevated Gastric pH.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 5, 377-390 (1977)

AGIUS, S., H.G. EISERT, H. HEIMANN: Essai de classification Psychologique et Physiologique du Syndrome dépressif. Arch.f.Neurol., Neurochir. und Psychiatrie 106, 105-120 (1970)

BAUMANN, U., A. DITTRICH: Überprüfung der Deutschen Version eines Polaritätsprofils zur Erfassung der Befindlichkeit. Zeitschrift für klin. Chemie 1, 335-350 (1972)

BARTENWERFER, H.: Herzrhythmik-Merkmale als Indikatoren psychischer Anspannung. Psychol. Beitr. 4, 7-25 (1960)

BARTENWERFER, H.: Über Art und Bedeutung der Beziehung zwischen Pulsfrequenz und skalierter psychischer Anspannung.
Z. Exp. Angew. Psychol. 10, 455-470 (1963)

BECKER-CARUS, C., TH. HEYDEN, G. ZIEGLER: Psychologische Methoden, 1. Aufl., Stuttgart: Enke (1979)

BECKMANN, H.: Gebrauch und Mißbrauch von Psychopharmaka. Med. Welt 27, 523-527 (1976)

BENTEL, H.U., J. SCHOENEMEYER: Die Behandlung psychovegetativer Allgemeinstörungen mit einer abendlichen Einmaldosis von Dikaliumclorazepat im Rahmen einer Multicenter-Studie. Wien. Klin. Wochenschr. 90, 3-7 (1978)

BLEULER, E.: Lehrbuch der Psychiatrie, 14. Aufl.
Berlin, Heidelberg, New-York: Springer 1979

BRACHARZ, H.: Anwendung von Dikalium-chlorazepat als 24-Stunden-Tranquilizer bei angst- und unruhebetonten Krankheitsbildern. Therapiewoche 25/24, 3430-3443 (1975)

BUCHER, O.: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 8. Aufl.
Stuttgart: Hans Huber Verl. 1973

BÜCH, H.P., U. BÜCH: Hypnotika und Sedativa.
In: FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2. Aufl.
Mannheim, Wien, Zürich: Wissenschaftsverlag 1977

CHUN, A.H.C., P.J. CARRIGAN, D.J. HOFFMAN, R.P. KERSHNER, M.S. and J.D. STUART: Effect of antacids on absorption of clorazepate.
Clin. Pharmacol. Ther. 22, 329-335 (1977)

CLAUSS, G., H. EBNER: Grundlagen der Statistik für Psychologen, Pädagogen und Soziologen. 2. Aufl.
Berlin: Volk und Wissen VEB 1975

COHEN, A.R., A. LEVIN, P.J.C. HOULTON, A. WOLHUTER: The use of Chlorazepate for premedication on the night bevore surgery.
Br. J. Anaesth. 50, 821-823 (1978)

COOPER, A.J., R.V. MAGNUS, M. ROSE, A. PHANJOO, N.P. LANCASTER, P. POLLARD, P. KNOWLSON: Controlled Trial of Dipotassium Clorazepate ("Tranxene") in Anxiety.
Br. J. Psychiatry 123, 475-476 (1973)

COPER, H.: Psychopharmaka. Pharmakotherapie von Psychosen und psychoreaktiven Störungen.
In: FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2. Aufl.
Mannheim, Wien, Zürich: Wissenschaftsverlag 1977

CURRY, S.H.: Concentration-effect relationships with major and minor tranquilizers.
Clin. Pharmacol. Ther. 16, 192-197 (1974)

DUREMAN, I., B. NORRMAN: Original Investigation Clinical and Experimental Comparison of Diazepam, Chlorazepate and Placebo.
Psychopharmacologia (Berl.) 40, 279-284 (1975)

EDELBERG, R.: Electrical activity of skin: Its a measurement and uses in psychophysiology.
In: GREENFIELD, N.S., STERNBACH, R.A.: Handbook of Psychophysiologie
New York: Holt, Rinehart and Winston 1972

FOWLES, D.C.: Mechanism of electrodermal activity.
In: THOMPSON, R.F., PATTERSON, M.M: Bioelectric recording techniques. Part C. Receptor and effector processes.
New York, London: Academic Press 1974

FREYBERGER, H., V. LEUTNER: Pharmakotherapie bei psychovegetativen Störungen.
Med. Welt 25, 313-316 (1974)

GREGG, J.M., D.E. RYAN, K.H. LEVIN: The amnesic actions of diazepam.
J. Oral Surg. 32, 651-664 (1974)

GROSS, R., P. SCHÖLMERICH: Lehrbuch der Inneren Medizin,
5. Aufl., Stuttgart - New York: Schattauer 1977

HAASE, H.J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten.
4. Aufl., Stuttgart - New York: Schattauer 1977

HEIMANN, H., L. HÜRSCH, H.G. EISERT, H. HUBER: Klinische und experimentelle Objektivierung von Stimmungsänderungen. Arzneim. Forsch. 19, 467-469 (1969)

HEINRICH, K.: Psychopharmaka in Klinik und Praxis. 1. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1976

HELLBRÜGGE, T.: The Development of Circadion Rhythms in Infants. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 25,
311-323 (1960)

HENSCHEL, W.F.: Zur Anwendung von Psychopharmaka in der Anästhesiologie.
In: HAASE, H.J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten.
4. Aufl., Stuttgart - New York: Schattauer 1977

ITIL, T.M., M. HSU, E. CIG: "Anxiolytic" profile and "bioavailability" of chlorazepate dipotassium based on quantitative pharmaco-electroencephalography.
Agressologie 14, 203-212 (1973)

KAESER, H.E.: Limbisches System und emotionelles Verhalten.
In: SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie,
4. Aufl., Stuttgart: Thieme 1979

KANTO, J., E. IISALO, V. LEHTINEN, J. SALMINEN: The Concentrations of Diazepam and its Metabolites in the Plasma after an Acute and Chronic Administration.
Psychopharmacologia (Berl.) 36, 123-131 (1974)

KASISCH, A.M.: Chlorazepate dipotassium in the treatment of anxiety associated with chronic gastrointestinal desease.
Curr. ther. Res. 15, 83-91 (1973)
zitiert nach Dureman und Norrman (1975)

KLEINSCHMIDT, A.: Vergleichende Pharmakopsychologische Untersuchungen nach oraler und parenteraler Applikation von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Inaug. Diss. am Fachbereich Theor. Med. Tübingen (1980 im Druck)

KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1978

LAST, G.: Therapeutische Erfahrungen mit Tranxilium.
Zeitschrift f. Ther. 6, 364-372 (1972)

LIENERT, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik.
2. Aufl., Maisenheim am Glan: Hain 1973

LINDEN, K.J., L. GÜNDEL: Zur Symptomatik und Therapie bei akuten Intoxikationen.
In: HAASE, H.J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten.
Stuttgart - New York: Schattauer 1977

LINKE, H.: Psychopharmaka in der Inneren Medizin.
In: HAASE, H.J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten.
4. Aufl., Stuttgart - New York: Schattauer 1977

MALLACH, H.J., A. MOOSMAYER, J.M. RUPP: Zur gaschromatographischen Analytik der Benzodiazepine.
Arzneim. Forsch. 23, 614-616 (1973)

NUSSER, W.: Experimentelle Untersuchung zur Wechselwirkung von Alkohol und Dikalium-Chlorazepat (Tranxilium^{R}) im Hinblick auf die psychophysische Leistungsfähigkeit. Inaug. Diss. am Fachbereich Theor. Med. Tübingen (1979 im Druck)

OSGOOD, C.E., G.J. SUCI, P.H. TANNENBAUM: The Measurement of Meaning. University of Illinois Press, Urbana (1957)

POKORNY, J.: Anxiolyse in der Anästhesiologie.
Ärzt. Praxis 1, 11-13 (1975)

RAAFLAUB, J.: Personal communication.
Basel: Hoffmann-La Roche Inc. (1967)
zitiert nach Abruzzo et al. (1976)

RAMM, B., G. HOFMANN: Biomathematik, 1. Aufl.
Stuttgart: Enke Verl. 1976

(a) RAVEUX, R., P. GROS, J. NAVARRO: Etude de l'excrétion du clorazépate dipotassique et de ses métabolites urinaires. Experimentation chez le chien après administrations intraveineuse intraduodénale et orale.
Chim. Ther. 5, 357-360 (1969)

(b) RAVEUX, R., P. GROS: Etude de l'excrétion du clorazépate dipotassique et de ses métabolites urinaires. Experimentation chez l'homme après administrations en comprimés entériques et en gelules.
Chim. Ther. 4, 481-487 (1969)

RENSING, L.: Biologische Rhythmen und Regulation.
Band 10, Stuttgart: Fischer 1973

RIEDEL, I.B.: Experimentelle Untersuchungen über die psychophysische Leistungsfähigkeit weiblicher Versuchspersonen in Ovulations- und Menstruationsphase und ihre Beeinflussung durch Alkohol.
Inaug. Diss. am Fachbereich Theor. Med. Tübingen (1980 im Druck)

RINGLER, W.: Psychopharmaka in der Chirurgie.
In: HAASE, H.J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten. 4. Aufl.
Stuttgart - New York: Schattauer 1977

ROBIN, A., S.H. CURRY, R. WHELPTON: Clinical and biochemical comparison of clorazepate and diazepam.
Psychol. Med. 4, 388-392 (1974)

RUTENFRANZ, J.: Arbeitsphysiologische Grundprobleme von Nacht- und Schichtarbeit. Vorträge,
Leverkusen: Westdeutscher Verl. 1978

SACHS, L.: Angewandte Statistik. 5. Aufl.,
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978

SCHMIDT, R.F., G. THEWS: Einführung in die Physiologie des Menschen. 18. Aufl.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1976

SCHÖNHÖFER, P.S., K. STOCK: Therapeutischer Einsatz von Psychopharmaka.
In: FÜLGRAFF, G., PALM, D.: Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie. 3. Aufl.,
Stuttgart: Fischer 1979

SHADER, R.I., D.J. GREENBLATT: Clinical Implications of Benzodiazepine Pharmacokinetics.
Am. J. Psychiatry 134, 652-656 (1977)

SHADER, R.I., A. GEORGOTAS, D.J. GREENBLATT, J.S. HARMATZ, M.D. Allen: Impaired absorption of desmethyldiazepam from clorazepate by magnesium aluminium hydroxide. Clin. Pharmacol. Ther. 24, 308-315 (1978)

SIEGENTHALER, W., U. VERAGUT, W. VETTER: Blutdruck
In: SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie
Stuttgart: Thieme 1979

(a) SKUPIN, G., H.G. FRANZKE: Die Stellung von Dikaliumchlorazepat (Tranxilium^{R}) in der Therapie psychovegetativer Syndrome.
Med. Klin. 70, 1279-1283 (1975)

(b) SKUPIN, G., H.G. FRANZKE: Tranxilium^{R} 20 (Dikalium-chlorazepat) als 24-Stunden-Tranquilizer.
Med. Welt 26, 956-959 (1975)

SPOERRI, TH.: Kompendium der Psychiatrie mit Berücksichtigung der medizinischen Psychologie. 8. Aufl.
Basel: Karger S. 1975

STAAK, M., A. MOOSMAYER: Pharmakokinetische Untersuchungen über Wechselwirkungen zwischen Dikalium-chlorazepat und Alkohol nach oraler Applikation.
Arzneim. Forsch. 28, 1187-1191 (1978)

STAAK, M., H. STROHM, G. RAFF: Mnestische Störungen nach experimenteller Alkohol-Tranquilizer-Belastung.
Rechtsmedizin 84, 167-178 (1980)

STROHM, H.: Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen des subjektiven Selbstbefindens unter Dikalium-Chlorazepat und Alkohol.
Inaug. Diss. am Fachbereich Theor. Med. Tübingen (1980)

VENABLES, P.H., J. MARTIN: A manual of psychophysiological methods.
Amsterdam: North Holland Publishing Company 1967

WELLHÖNER, H.H., Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie. 2. Aufl.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1976

WIERSUM, J.: Chlorazepate dipotassium in anxiety: a double-blind trial with diazepam controls.
Curr. ther. Res. 14, 442-447 (1972)
zitiert nach Dureman und Norrman (1975)

ZERSSEN v., D., D.-M. KOELLER, E.-R. REY: Befindlichkeits-Skala (B - S) - ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen. Arzneim. Forsch. 20, 915-918 (1970)

ZERSSEN v., D., D.-M. KOELLER: Die Befindlichkeits-Skala Manual. München: Münchner Psychiatr. Inform.-Syst. 1975

Lebenslauf

Am 20. Januar 1949 wurde ich, Karl Speidel, als Sohn des Landwirts Max Speidel und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Schwarz, in Mössingen (Belsen) geboren.

Von 1955 bis 1963 besuchte ich die Volksschule in Mössingen und Belsen.

Von 1963 bis 1966 machte ich bei der Firma Ayen in Mössingen eine Lehre als Elektromaschinenbauer. Anschließend arbeitete ich bei meiner Lehrfirma bis 1968, anfangs als Versuchsmechaniker, im letzten Jahr als Konstrukteur.

In der Zeit von 1968 bis 1973 besuchte ich das Technische Gymnasium in Reutlingen. Dort legte ich 1973 die fachgebundene Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1973/74 begann ich an der Universität in Tübingen das Studium der Physik. Während dem 3. Semester erlernte ich im Selbststudium die lateinische Sprache und erlangte dann im Rahmen einer Sonderprüfung des Oberschulamtes in Tübingen die volle Hochschulreife.

Ab Sommersemester 1976 begann ich das Studium der Medizin in Tübingen.

Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich im WS 77/78,
den 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im WS 78/79,
den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im SS 81,
den 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 4. 11. 1982.